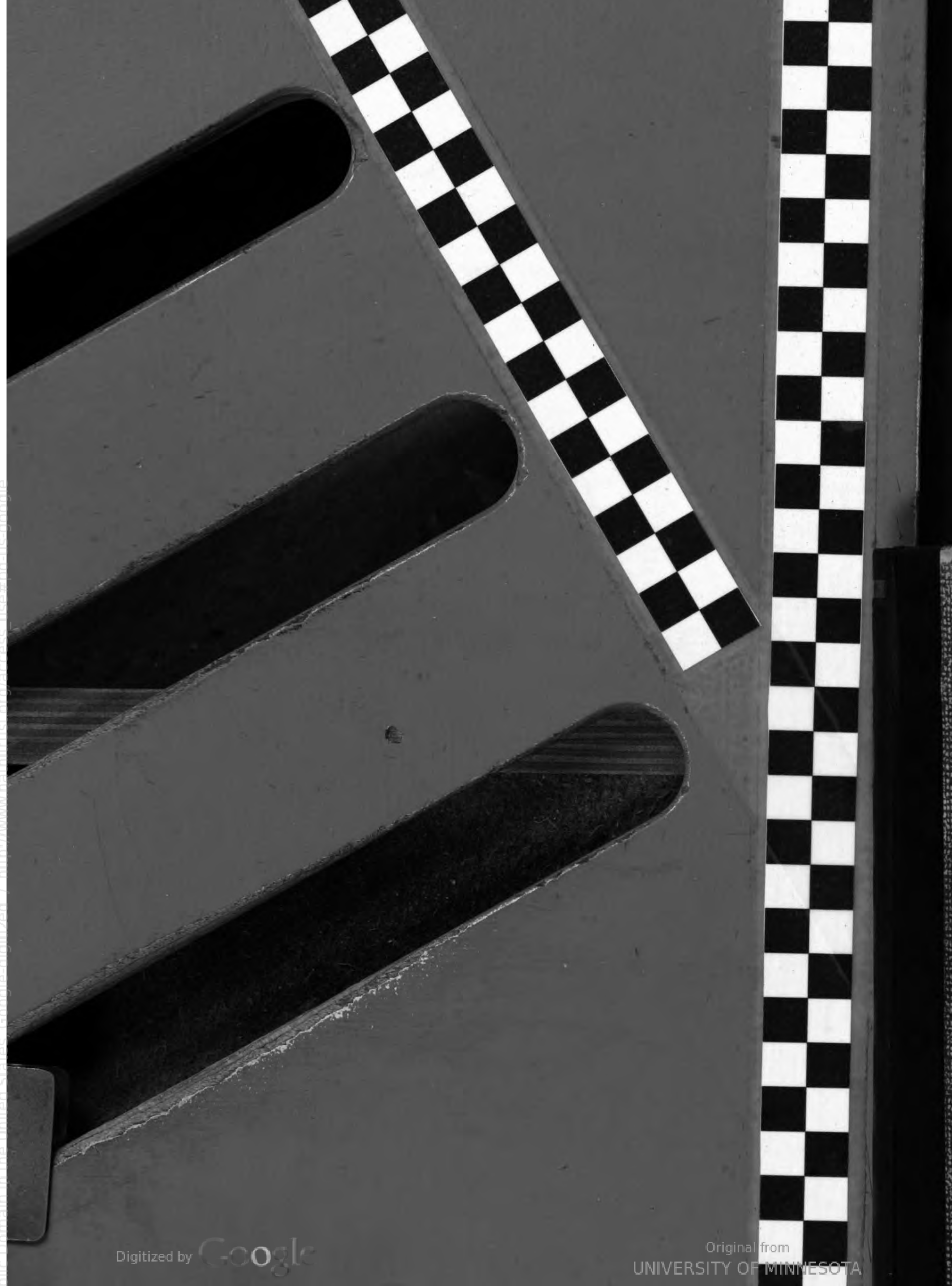
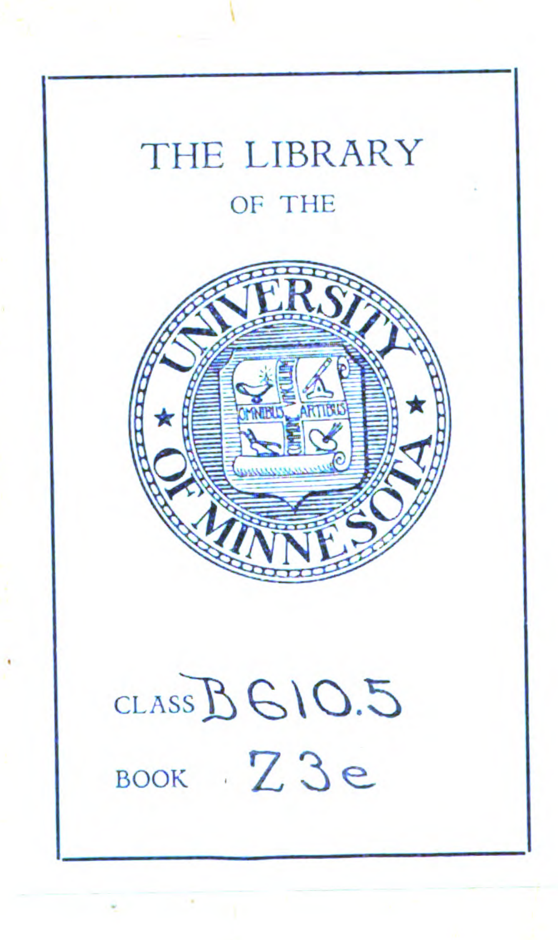



Generated on 2019-10-04 21:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765161z
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google


THE LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF MINNESOTA
OMNIBUS ARTIBUS
CLASS B610.5
BOOK Z3e


Digitized by Google

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin

Herausgegeben von

E. Abderhalden-Halle, **E. Enderlen**-Würzburg, **B. Krönig**-Freiburg, **C. v. Noorden**-Frankfurt a. M., **E. Payr**-Leipzig, **C. Frh. v. Pirquet**-Wien, **F. Sauerbruch**-Zürich, **A. Schittenhelm**-Königsberg, **W. Straub**-Freiburg, **W. Trendelenburg**-Innsbruck, **P. Uhlenhuth**-Straßburg.

Zweiter Band

Mit 90 Textfiguren und 8 Tafeln (Plates bound in v. 1)

Redigiert

von

C. von Pirquet und **F. Sauerbruch**



Berlin

Verlag von Julius Springer

1914

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.



Über die Anwendung des Gaertnerschen Verfahrens der unblutigen Blutdruckmessung im Tierversuch.

Von

Wilhelm Trendelenburg.

(Aus dem physiologischen Institut zu Innsbruck.)

Mit 1 Textfigur.

(*Eingegangen am 2. August 1913.*)

Bei verschiedenen Untersuchungen auf dem Gebiet der experimentellen Medizin ist es von Vorteil, auch am Tier den Blutdruck in einer Weise messen zu können, die am Menschen zu so großer Bedeutung gelangte, nämlich ohne Narkose und ohne operativen Eingriff. Dieses „unblutige" Verfahren ist schon von Gaertner[1]) mit seinem bekannten für die Untersuchung des menschlichen Blutdrucks bestimmten Tonometer am Hunde verwendet worden, wobei die Fragestellung maßgebend war, inwieweit die am Menschen bestimmten Druckwerte in ihrer absoluten Höhe oder im relativen Verhalten ihrer Änderungen den wahren Druckwerten entsprechen. Gaertner fand den Schwanz von jungen Hunden geeignet, jedoch nur bei Vorhandensein einer völlig oder teilweise weißen Haar- und Hautfarbe. Eine Erschwerung der Messung beruht darin, daß die Rötung der Haut des rasierten Schwanzes, um den die Manschette gelegt wird, beim Eindringen des Blutes nicht sehr auffällig ist und nur langsam eintritt; eine Besserung wird erzielt, wenn man peripher vom Tonometerring eine elastische Ligatur anlegt. Die Blutleere wird durch ein Esmarchsches Gummiband hergestellt.

Da dieses Verfahren manche Nachteile hat, und überhaupt die Methode der unblutigen Druckmessung am Tier noch wenig ausgebildet ist, möchte ich mir erlauben, darauf hinzuweisen, daß man an der Katze in recht einfacher Weise mit dem Gaertnerschen Instrumen-

[1]) Gaertner, G. Über das Tonometer. Zweite Mitteilung. Münchn. med. Wochenschr. 1900. 1195—1198.

tarium zurechtkommt. Die Gaertnersche Blutdruckmessung am Menschen beruht bekanntlich auf dem Prinzip, den blutleer gemachten Finger mit einer Gummimanschette zu umgeben, in der sich ein meßbarer Druck herstellen läßt. Dieser wird zunächst über die zu erwartende Blutdruckhöhe eingestellt und darauf langsam gesenkt, bis das Wiedereintreten der Rötung des Nagels die Druckhöhe angibt, bei der eben der Blutdruck den Manschettendruck überwand. Ich benutze nun den Umstand, daß bei den meisten Katzen die Pfotenballen hellrosa sind, und, auf Druck mit den Fingern erbleichend, sofort wieder bei Nachlassen des Drucks die Farbe annehmen. Schneidet man der Katze etwas die Krallen (am besten an allen Pfoten, um vor Verletzungen sicher zu sein), so läßt sich die Vorderpfote sehr leicht durch die Gummimanschette des Gaertnerschen Apparates[1]) hindurchschieben. Es kommt also nur noch darauf an, in möglichst einfacher und eine nicht-narkotisierte Katze wenig belästigender Weise die Pfote blutleer zu machen, bevor die Manschette aufgeschoben und unter Druck gesetzt wird. Ich versuchte es zunächst mit einer Art kleinen Esmarchschen Binde, die leicht aus einem Gummiband hergestellt wird. Bei dem Einwickeln aber sträubt sich selbst eine ruhige Katze beträchtlich, wodurch schon allein der Nachteil einer wenn auch nur vorübergehenden Blutdruckänderung gegeben ist. Sehr einfach und leicht einübbar ist hingegegen folgendes Verfahren. Man legt die Katze, ein möglichst ruhiges Tier, in Seitenlage auf den Tisch und läßt den Gehilfen die beiden Hinterbeine des Tieres und das nach oben liegende Vorderbein sowie den Kopf möglichst sanft halten. Das dem Tisch aufliegende Vorderbein, dessen Pfotenballen nach oben sehen, dient zur Druckmessung. Man drückt die Ballen mit den Fingern seiner rechten Hand möglichst eng aneinander, legt dicht oberhalb seiner rechten Fingerspitzen den linken Daumen und Zeigefinger um den Fuß und schiebt die genannten Finger seiner linken Hand unter sanftem Druck am Bein der Katze entlang bis über den Ellenbogen vor. Dort hält man mit der linken Hand umschnürt, bis die rechte die Gaertnersche Manschette über den Vorderarm der Katze geschoben, und den Druck auf etwas über Blutdruckhöhe eingestellt hat. Nun läßt die linke Hand los; der Druck wird etwa von 5 zu 5 mm schrittweise erniedrigt und dabei stets einige Sekunden nach der Druckerniedrigung abgewartet, ob die Rötung des

[1]) Bei der Verschiedenheit der Manschetten wird es zweckmäßig sein anzugeben, daß die von mir verwendeten Teile von der Firma L. Schulmeister in Wien IX/2, Spitalgasse 5 bezogen wurden. Die Manschette besitzt zweckmäßig für erwachsene Kater oder Katzen (erstere besitzen breitere Pfoten) eine lichte Weite von 25 mm; für kleinere Tiere genügt 20 mm. Die Höhe der Manschette betrug 30 mm.

Ballens auftritt. Dieser Moment ist recht genau zu bestimmen, so daß z. B. ein ganz ungeübter Gehilfe ihn richtig angibt. Sollte das Auspressen des Blutes aus der Pfote nicht ganz geglückt sein, so daß die Ballen schon vor Freigeben des Blutstroms noch etwas rot aussehen, so kann man doch in folgender Weise zurechtkommen. Man nimmt dann noch die andere Vorderpfote zu Hilfe und preßt mit dem Finger bald auf einen Zehenballen der rechten, bald der linken Pfote. Am nicht zur Druckmessung benutzten Bein tritt nach Abheben des Fingers die Rötung des Pfotenballens momentan ein, am anderen Bein aber nur sehr langsam und sehr unvollständig, so lange der Blutstrom unter der Manschette noch nicht freigegeben, der eingestellte Druck also noch zu hoch ist. Ist aber die richtige Druckgrenze erreicht, so ist im Verhalten der Ballen beider Seiten gegen Fingerdruck kein Unterschied mehr zu finden.

Wo der Versuchszweck es erlaubt, wird man natürlich bei widerstrebenden Tieren eine leichte Narkose anwenden können; verwendet man aber, wie es bei meinen Versuchen geschah, Katzen, die schon einige Zeit im Stall unter Pflege eines verständigen und für Tiere und Tierversuche gleichmäßig interessierten Dieners gehalten waren, so kommt man selbst bei kräftigen Katern überraschend einfach zum Ziel. Bei öfteren Messungen verliert sich die Neigung der Tiere zur Unruhe noch mehr. Auch kann die Messung sehr schnell in der Weise ausgeführt werden, daß man nach einer kleinen Unruhe des Tieres etwas wartet und nun die Druckbestimmung in der Ruhezeit vollendet, ehe eine neue leichte Unruhe eintritt. Manche Tiere lassen sich aber die kleine Belästigung der Seitenlage ohne Widerstreben gefallen. Anderenfalls empfiehlt sich auch folgendes Verfahren. Man legt dem Tier in Seitenlage die Manschette um den Vorderarm und setzt sie unter Überdruck. Darauf läßt man das Tier aufstehen und sich ganz beruhigen und beobachtet nunmehr an der in Dorsalstellung gehaltenen Pfote bei Nachlassen des Druckes in der Manschette das Eintreten der Rötung.

Es sei noch erwähnt, daß die Pfote ohne weitere Vorbereitung zum Versuch verwendet wird. Jedenfalls ist Rasieren oder sonstiges Enthaaren der Pfote oder des Beines gänzlich zu entbehren. Um den Moment der Ballenrötung bestimmt angeben zu können, sind aber weite Hautgefäße zweckmäßig. Man wird daher gelegentlich gut tun, für Trockenheit der Pfoten zu sorgen, wenn ihre Durchblutung nicht ganz genügend ist.

Aus folgenden Beispielen möge die Verwertbarkeit der Methode entnommen werden. Alle Katzen waren nicht narkotisiert und wurden nur leicht mit den Händen ein wenig festgehalten. Alle Messungen wurden in Seitenlage gemacht.



1. Erwachsene weibliche Katze.

a) 9. Mai 1913.

Es wird der Druck in Abständen von 2 bis 3 Minuten bei ein wenig wechselndem Verhalten des Tieres bestimmt und folgende Werte gefunden:

135—140 mm Hg
150 „ „
160 „ „
155 „ „
135 „ „
145 „ „
150 „ „
152 „ „
155 „ „
150 „ „
150 „ „

b) 20. Mai 1913.

10^h 21	160—165	mm
10^h 23	160—165	„
10^h 24	170	„
10^h 26	160	„
10^h 30	150	„

2. Erwachsener Kater.

a) 27. Mai 1913.

3^h 55	145	mm Hg	
3^h 57	145	„ „	
3^h 59	155	„ „	(vorher Unruhe)
4^h 02	145	„ „	(vorher Ruhe)

b) 28. Mai 1913.

4^h 31	145	mm Hg	
4^h 33	150	„ „	(Tier bei beiden Bestimmungen ruhig)

3. Erwachsener Kater, sehr ruhiges Tier.

a) 4. Juni 1913.

3^h 57	100	mm Hg	(Tier völlig ruhig)
3^h 58	115	„ „	(Spur Bewegung)
3^h 59	120	„ „	„ „
4^h 01	110	„ „	(Tier völlig ruhig)

b) 9. Juni 1913.

10^h 36	125—130	mm Hg	(Tier fast ganz ruhig)
10^h 38	125—130	„ „	„ „ „ „
10^h 39	125	„ „	(Tier ganz ruhig)

c) 18. Juni 1913.

8^h 15	125	mm Hg	(Tier fast ganz ruhig)
8^h 16	135	„ „	(vorher etwas Unruhe)
8^h 18	135	„ „	(ziemlich ruhig).

4. Erwachsene Katze. 6. Juni 1913.

10^h 54	115	mm Hg	(Tier ruhig)
10^h 56	140	„ „	(vorher Unruhe)
10^h 57	115	„ „	(Tier ruhig)

5. Alter Kater, sehr ruhiges Tier.

a) 6. Juni 1913.

10^h 48	120	mm Hg (Tier ganz ruhig)
10^h 50	120	„ „ „ „ „
10^h 52	125	„ „ (vorher Spur Unruhe)

b) 9. Juni 1913.

10^h 41	115	mm Hg (Tier sehr ruhig)
10^h 43	130	„ „ (vorher etwas Unruhe)
10^h 45	135	„ „ „ „ „
10^h 49	140	„ „ (vorher Unruhe)
10^h 50	120	„ „ (Tier ruhig)

c) 10. Juni 1913.

9^h 00	120	mm Hg (Katze ganz ruhig)
9^h 02	120	„ „ „ „ „
9^h 03	135	„ „ (Unruhe)
9^h 04	125—130	„ (leichte Unruhe)

Diese hier etwas ausführlicher wiedergegebenen Bestimmungen mögen zeigen, daß sich auch die leichten Veränderungen des Blutdrucks, wie sie mit kleinen Aufregungen des Tieres einhergehen, gut an der unblutigen Messung des Blutdrucks wiederspiegeln. Kommt es darauf an, die Druckhöhe für das möglichst ruhige Tier zu finden, so genügen, wie man sieht, in der Regel nur wenige Messungen, von denen man nur die bei Ruhe erhaltenen Werte, die unter sich gut übereinstimmen, berücksichtigen wird.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Frage nachgegangen, ob die in der beschriebenen Weise gewonnenen Druckwerte mit den Angaben eines Ludwigschen Manometers übereinstimmen. Es wurde an einer narkotisierten Katze der Karotisdruck mit dem Quecksilbermanometer aufgeschrieben und gleichzeitig der Druck an der Pfote unblutig bestimmt, sowie die Momente der Druckbestimmung an der Carotisdruckkurve verzeichnet. Die unblutige Druckbestimmung geschah unbeeinflußt durch den Carotisdruck, und dessen Werte wurden nachher aus der Kurve berechnet, ohne daß das Ergebnis der unblutigen Druckbestimmung dabei bekannt war. An der betreffenden Katze konnte nur der Druck an den Hinterbeinen unblutig bestimmt werden, weil die Ballen der Vorderpfoten (wie auch die der Hinterpfoten teilweise) völlig schwarz pigmentiert waren. Es ließ sich am Hinterbein, am besten oberhalb des Sprunggelenks, also am Unterschenkel, der Druck mit der Manschette befriedigend bestimmen, aber doch nicht so gut, wie bei anderen Tieren am Vorderarm.

Versuch vom 23. Juni 1913. Kleine halbwüchsige Katze.

Es wurde die linke Carotis zur vergleichenden Druckmessung benutzt. Mit Ausnahme der 1., 2., 3., 4., 7. und 9. Bestimmung wurde die Man-

schette am Unterschenkel angelegt, in den genannten Fällen hingegen unterhalb des Sprunggelenks am Fuß. Die erstere Methode erwies sich als zweckmäßiger. Das Tier wurde mit reinem Äther pro narkosi narkotisiert. Die Veränderung des Blutdrucks wurde durch die Tiefe der Narkose hervorgerufen. Es seien im Folgenden die Ergebnisse der beiden Messungsmethoden, der blutigen und unblutigen, in Tabellen und in Kurven dargestellt.

23. Juni 1913.

Messung Nr.	Zeit	Druckmessung an Unterschenkel (unblutiges Verfahren) mm Hg	Druckmessung an Carotis (blutiges Verfahren) mm Hg
1	10h 45	113	—
2	11h 15	113	128
3	11h 18	105	135
4	11h 21	105	130
5	11h 24	113	125
6	11h 27	113	130
7	11h 30	111	126
8	11h 46	115	126
9	11h 49	115	125
10	11h 51	125	133
11	12h 00	123	118
12	12h 05	100	95
13	12h 07	109	103
14	12h 09	104	93
15	12h 11	90	86
16	12h 14	120	106
17	12h 18	117	123
18	12h 25	125	130
19	12h 34	104	120
20	12h 35	110	128
21	12h 39	85	89
22	12h 41	95	101
23	12h 42	120	110
24	12h 44	125	120
25	12h 45	124	125
26	12h 48	90	101
27	12h 50	85	87
28	12h 51	85	87
29	12h 53	68	68

In der Fig. 1 sind die Ergebnisse in Kurvenform dargestellt. Auf der Abscisse sind die einzelnen Messungen in gleichen Abständen (also nicht in den wahren Zeitabständen) aufgetragen, um das, worauf es ankommt, übersichtlicher hervortreten zu lassen. Mit Kreuzen und

gestrichelten Linien sind die Messungen an der Carotiskurve, mit Punkten und ausgezogenen Linien die nach dem unblutigen Verfahren gewonnenen Druckwerte dargestellt. Die Kurven zeigen eine recht befriedigende Übereinstimmung der beiden Bestimmungsweisen; die Hebungen und Senkungen gehen einander mit geringer Ausnahme parallel und stimmen auch in der absoluten Höhe ziemlich überein. Bei den ersten Messungen ist zu berücksichtigen, daß die Druckbestimmung mit dem Tonometer am Hinterbein (anstatt am Vorderbein) vorher nicht erst besonders eingeübt wurde.

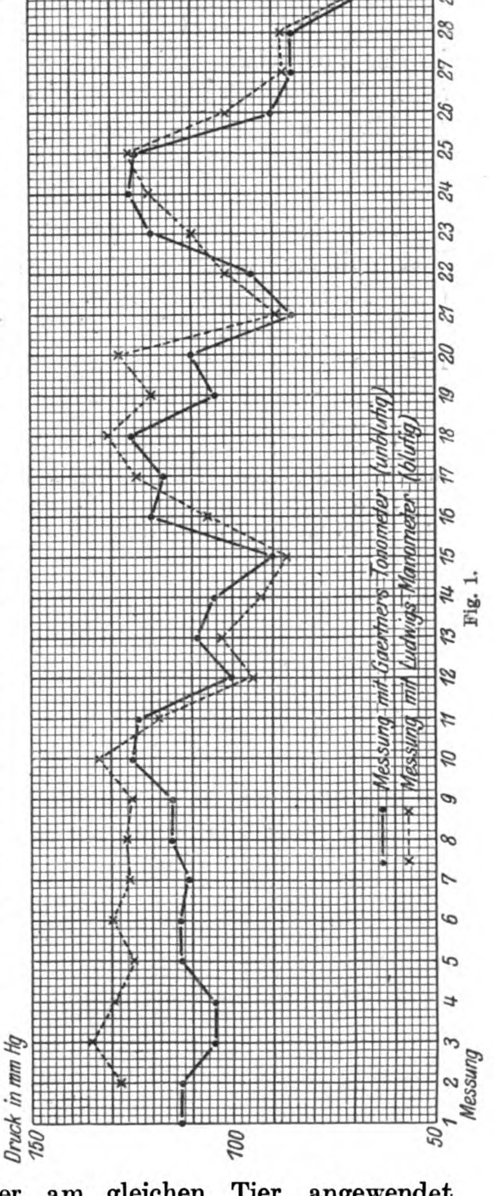


Fig. 1.

Man hat sich neuerdings verschiedentlich bemüht, in den Methoden zur Blutdruckmessung am Tier Fortschritte zu erreichen. Es sei hier nur auf das ganz kürzlich von Paul Trendelenburg und Fleischhauer[1]) angewandte Verfahren hingewiesen, an dem aus der Operationsnarkose erwachten Kaninchen nachher im nichtnarkotisierten und ungefesselten Zustand den Blutdruck aufzuschreiben. Für manche experimentell-physiologische und -pathologische Fragen wird weiterhin die unblutige Bestimmung des Blutdrucks wertvoll sein, die zwar auf die fortlaufende Aufschrift und genauere Wiedergabe flüchtiger Veränderungen des Blutdrucks verzichtet, dafür aber in längeren Beobachtungsreihen immer wieder am gleichen Tier angewendet

---

[1]) Paul Trendelenburg und K. Fleischhauer. Über den Einfluß des Zuckerstiches auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren. Z. f. d. g. exp. Med. 1. 1913, 369—396. Darin S. 376—378.

werden kann. Hierfür hat van Leersum[1]) eine Methode am Kaninchen ausgearbeitet, in der durch eine Operation die Carotis mit Haut umkleidet nach außen verlagert wird, worauf die Druckmessung nach Gaertners Prinzip an ihr ausführbar ist. Allerdings ist das Vorverfahren ein ziemlich umständliches und wohl auch mühsames, und vielleicht kann in vielen Fällen das hier für die Katze vorgeschlagene Verfahren besser zum Ziele führen. Die von v. Recklinghausen[2]) vorgeschlagene Methode zur Druckmessung am Kaninchen scheint nicht weiter ausgebildet und geprüft worden zu sein.

Jedenfalls sind die Methoden zur unblutigen Blutdruckmessung am Tier weiterer Ausarbeitung fähig, zu der die vorliegende Mitteilung einen Beitrag liefern möchte.

Über Versuche, welche die Beziehungen der Nebenniere und der Niere zum Blutdruck unter normalen und pathologischen Verhältnissen betreffen, wird demnächst berichtet werden.

---

[1]) van Leersum, E. C. Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren. Pflügers Arch. **142**, 1911, 377—395.

[2]) v. Recklinghausen, H. Unblutige Blutdruckmessung 3. Abh. A. f. exp. Path. u. Pharm. **55**, 1906, 503.

Über die Empfindlichkeit der kindlichen Haut gegenüber Dysenterietoxin und Tuberkulin.

Von

Dr. **R. H. Major** (Baltimore) und Dr. **Edmund Nobel** (Wien).

(Aus der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Professor Dr. Clemens Freiherr von Pirquet].)

(Eingegangen am 9. Juli 1913.)

Seit der Anwendung des Tuberkulins als diagnostischen Hilfsmittels zur Erkennung des Vorhandenseins von tuberkulösen Herden im lebenden menschlichen Organismus hat die täglich so reichlich gewonnene klinische Erfahrung die Brauchbarkeit der verschiedenen, obiges Ziel erstrebenden Methoden vielfach bestätigen können.

Es würde den Rahmen dieser Mitteilung überschreiten, wollten wir auch nur zum Teil jene Autoren erwähnen, die eine mitunter nur durch die Autopsie bestätigte Übereinstimmung von positiver Tuberkulinreaktion und Vorhandensein von tuberkulösen Veränderungen im Organismus fanden. Wir möchten nur das Urteil eines gewiß maßgebenden Mannes, wie Leube, anführen, der sagt, daß wir „in dem Tuberkulin ein scharfes Erkennungsmittel dafür besitzen, ob der lebende Organismus im einzelnen Falle tuberkulös infiziert ist".

Viele Autoren glauben indes an einen so streng kausalen Zusammenhang zwischen positiver Tuberkulinreaktion und Vorhandensein von Tuberkulose nicht; die einen sprechen ihr jede Spezifizität ab; so erblickt Entz in der Cutanreaktion den Ausdruck „eines rein örtlichen reaktiven Vorganges der Haut gegen das eingebrachte Gift, ohne Spezifizität".

Kraus, Löwenstein und Volk sehen in der positiven Tuberkulinreaktion eine primäre Giftempfindlichkeit des tuberkulös infizierten Menschen.

Tezner erkennt die Pirquetsche Reaktion als nicht streng spezifisch an und sieht in ihr „eine allgemeine Allergie, eine höhere Reaktionsfähigkeit gegen die Proteine all der Bakterien, mit welchen der Organismus derzeit infiziert ist."

Sorgo nimmt auf Grund seiner Beobachtungen über die Hautreaktionen auf Injektion verschiedener bakterieller Gifte bei Erwach-

senen an, daß der Allergie eine gemeinsame Entstehungsursache zugrunde liege, welche nicht nur dem Tuberkulin, sondern auch anderen Toxinen gegenüber in annähernd gleicher Weise bestehe.

Sorgo selbst meinte, daß die eigentliche Entscheidung dieser Frage von Kinderärzten ausgehen müßte, da hier die Verhältnisse bezüglich der tuberkulösen Infektion viel klarer liegen.

Magyar und Schick haben das Nicht-Parallelgehen von Diphtherietoxin- und Tuberkulinreaktion, soweit Kinder in Betracht kommen, festgestellt.

In Anbetracht dieser divergenten Anschauungen über die Bedeutung der Toxinempfindlichkeit der menschlichen Haut schien es uns eine nicht uninteressante Aufgabe, nachzusehen, wie sich Säuglinge nud Kinder bis zum 14. Lebensjahre verschiedenen Toxinen gegenüber verhalten, wobei namentlich Reaktionen auf Einspritzung von Tuberkulin und Dysenterietoxin, in einigen Fällen auch von Diphtherietoxin studiert wurden[1]).

Wir haben im ganzen 166 Kinder untersucht, wobei besonders hervorgehoben zu werden verdient, daß sich darunter 24 Säuglinge und 26 masernkranke Kinder befinden. Die Hautreaktionen bei Neugeborenen und Säuglingen erscheinen deshalb beachtenswert, weil bei diesen eine positive Tuberkulinreaktion nicht häufig gefunden wird, die der masernkranken Kinder deshalb, weil auf der Höhe der Masern die Tuberkulinreaktion in der Regel negativ ausfällt, daher in beiden Fällen ein Parallelgehen verschiedener Cutanreaktionen einen Rückschluß auf deren gemeinsame Ursache ohne weiteres gestatten würde.

Tuberkulin sowohl wie Dysenterie- und Diphtherietoxin wurden intracutan appliziert, wobei Pirquet-negativen Kindern 1 mg Tuberkulin, Pirquet-positiven $^{1}/_{10}$ mg eingespritzt wurde. Dysenterietoxin erzeugte durchschnittlich schon bei einer Verdünnung von 1:2000 deutliche Hautreaktion, Diphtherietoxin bei 1:1000. Jedesmal wurde 0,1 ccm einer entsprechenden Verdünnung eingespritzt.

Falls auf die Injektion von 0,1 ccm der Dysenterietoxinverdünnung 1:2000 keine Reaktion auftrat, wurde die Konzentration vielfach bis auf 1:1000 oder 1:500 gesteigert[2]).

Die folgenden Tabellen enthalten die von uns untersuchten Kinder, wobei nach der allgemeinen Gruppe Säuglinge, zum Schluß masernkranke Kinder folgen.

[1]) Die Toxine wurden uns von Herrn Professor Kraus dankenswerterweise aus dem k. k. serotherapeutischen Institute zur Verfügung gestellt.

[2]) Falls nicht anders bezeichnet, betrug die Verdünnung des zur Injektion verwendeten Dysenterietoxins 1:2000. * bedeutet, daß das Dysenterietoxin nur auf 1:1000, **, daß es nur bis auf 1:500 verdünnt wurde. Tuberkulin wurde, wenn nicht anders angegeben, stets bis auf 1:1000 verdünnt.

Tabelle I.

Name	Alter	Krankheit	Reaktion auf: Dysenterietoxin	Reaktion auf: Tuberkulin	Bemerkungen
					Reaktion auf durch 10' auf 100° erhitztes Dysenterietoxin
J. Angelmahr	10 J.	Tbc. pulmon.	27 : 31[1])	Pirquet + +	0 bei Verdünnung
O. Fuchs	6 J.	Nephritis	11 : 11	21 : 25	0 1 : 10 = 50 : 50
M. Traube	6 J.	Spondylitis tbc.	8 : 11	17 : 17	9 : 11
J. Zammerzla	13 J.	Trichophytie	16 : 15	12 : 14 (26 : 35)	
F. Köhler	10 J.	Trichophytie	16 : 17	9 : 8	
J. Schuller	5 J.	Scharlach	9 : 9	17 : 20	
E. Bitomsky	14 M.	Scharlach	?	?	
L. Pikari	2 J.	Scharlach	6 : 8	5 : 6	
A. Beck	9 J.	Tbc. pulmonum	19 : 18	Pirquet + +	
J. Mikulka	14 J.	Spondylitis tbc. Amyloidniere	20 : 21	+ +	
R. Niederwimmer	10 J.	Asthma bronch.	10 : 10 (28 : 35)	23 : 30 (53 : 80)	
J. Horak	12 J.	Pleuritis	6 : 10	26 : 30	
J. Höfler	14 J.	Pleuritis	5 : 6	22 : 16	
J. Peters	13½ J.	Nephritis	13 : 15	22 : 20	
J. Hilkmann	7 J.	Endokarditis	6 : 9	14 : 21 (34 : 70)	
A. Hodny	8½ J.	Neurasthenie	?	?	
K. Weber	10 J.	Epilepsie	13 : 13	17 : 21	
L. Heidl	12 J.	Vitium cordis	6 : 7 (20 : 33)	15 : 20	
A. Schimek	6 J.	Tetanie, Periton. tbc.	11 : 14	18 : 28	
A. Opletal	10 J.	Pneumonie	8 : 11	20 : 23	
A. Sametz	2 J.	Enteritis	?	15 : 13	
B. Pichler	10 J.	Pneumonie	1 : 1000 5 : 5	15 : 20	
M. Kaiser	12½ J.	Pleuritis	6 : 10	14 : 19	
F. Hansl	12 J.	Chorea minor	9 : 11	20 : 25 (42 : 50)	
W. Sloboda	12½ J.	Pneumonie	15 : 11	23 : 18 (30 : 42)	
J. Bürbaum	6½ J.	Paroxysmale Hämoglobinurie	10 : 11	21 : 22 (34 : 70)	
F. Schallhofer	6½ J.	Purpura	10 : 10	16 : 20 (40 : 75)	
F. Novacek	5 J.	Trichophytie	20 : 30	19 : 19	
J. Břinek	13 J.	Trichophytie	12 : 19	19 : 19	
K. Sefcik	11 J.	Trichophytie	15 : 21	18 : 22	
J. Beinhaupt	10 J.	Trichophytie	18 : 23	16 : 20	
W. Zoder	10 J.	Trichophytie	14 : 21	14 : 19	
J. Urbanek	10 J.	Trichophytie	21 : 24	16 : 19	

[1]) Die Zahlen bedeuten Längs- bzw. Querdurchmesser der Reaktion in mm. Die in Klammer gesetzten Zahlen geben die Größe einer etwaigen Area an.

⌒ bedeutet intensive Rötung. ‿ bedeutet intensive Infiltration. ~ bedeutet geringe Rötung. bzw. unter der Zahl geringe Infiltration. – bedeutet fehlende Rötung, bzw. unter der Zahl fehlende Infiltration.



Name	Alter	Krankheit	Reaktion auf: Dysenterietoxin	Reaktion auf: Tuberkulin	Bemerkungen
F. Swoboda	10 J.	Tbc. pulmonum	7:11	+ + +	Dys.-Toxin (1:1000) 10′ auf 100° erhitzt 0 Dys.-Toxin (1:10) 10′ auf 100° erh. 15:22
M. Waffek	8 J.	Trichophytie	7:9 (24:20)	22:23	
R. Bottoli	6 J.	Trichophytie	22:22	17:19	
F. Bottoli	11 J.	Trichophytie	16:23	15:21	
M. Chrastek	13 J.	Trichophytie	9:9	18:15	
R. Pecka	7 J.	Trichophytie	15:20	17:17 (40:45)	
A. Nowak	12 J.	Neurasthenie	6:6 (16:20)	21:27	
B. Weiner	$12^1/_2$ J.	Neurasthenie	10:11	18:24 (26:34)	
St. Frank	9 J.	Neurasthenie	15:17	18:20 (30:35)	
A. Schefzik	12 J.	Bronchial.Drüsentbc.	20:26	15:16 (17:28)	
M. Zimmermann	12 J.	Moral insanity	18:20	16:18 (28:30)	
R. Behafka	23 M.	Tbc. pulmonum	20:14	16:16	Diphtherietoxin (14:10)
K. Jüttner	10 J.	Chorea minor	10:15	12:19 (37:50)	
M. Hörtinger	8 J.	Gelenkrheumatismus	15:18 (40:58)	21:31 (54:77)	
M. Gren	12 J.	Mitralstenose	14:26	15:32 (35:61)	
M. Glotzmann	13 J.	Orthost. Albumin.	12:15 (29:43)	20:25 (35:60)	
W. Guster	13 J.	Stomatitis apht.	24:25	22:18 (35:36)	
R. Herndl	10 J.	Pleuritis	3:5	9:15 (25:44)	
G. Spreitzenberg	5 J.	Blasensteine	+	+	
W. Kosik	5 J.	Chorea minor	15:22 (34:47)	12:16 (22:34)	
A. Wundsam	6 J.	Pleuritis	?	11:14	
M. Leiner	7 J.	Cerebr.Kinderlähmg.	4:4	18:23	
O. Guttmann	12 J.	Pleuritis	6:7 (20:40)	18:38	
J. Ladmann	13 J.	Chorea	15:23	10:15	Diphtherietoxin = 15:14
F. Krejci	9 J.	Pleuritis	6:7	11:10	
J. Wessely	8 J.	Skrophulose	6:9	21:27	
F. Hauser	11 J.	Epilepsie	6:6	14:20	
J. Wondrusch	$12^1/_2$ J.	Epilepsie	5:8	11:11	
A. Brezina	9 J.	Ulcus ventric.	6:7	13:19 (36:62)	
S. Weinbaum	6 J.	Osteomyelitis	21:25	11:20 (25:48)	
B. Konstantinoff	3 J.	Coxitis	6:7	15:20	
L. Fiala	9 J.	Turmschädel	4:5	15:30	
K. Kartak	$2^1/_2$ J.	Skrofulose	15:10	20:20	
A. Amreiter	18 M.	Tbc. pulmonum	5:6	20:16	Diphtherietoxin = 12:8
F. Stransky	$4^1/_2$ J.	Bandwurm	4:5	10:10	



Name	Alter	Krankheit	Reaktion auf Dysenterietoxin	Reaktion auf Tuberkulin	Bemerkungen
A. Berger	6 J.	Pleuritis	0	0	
St. Miksche	13 J.	Asthma bronch.	0 (1:500)	0 (1:100)	
G. Steiner	7 1/2 J.	Vitium cordis	0	0 (1:100)	
E. Rosa	3 1/2 J.	Pneumonie	0	0	
A. Bitomsky	2 J.	Scharlach	0	0	
M. Auer	5 J.	Scharlach	0	0	
V. Lukasz	9 J.	Scharlach	0	0 (1:100)	
G. Pikari	7 J.	Scharlach	0	0	
G. Andrema	8 J.	Scharlach	0	0	
F. Szokoly	9 J.	Hysterie	0	0	Dysenterietoxin 1:100 = 6:8 (25:30)
M. Schwarz	6 J.	Commotio cerebri	0	0	
F. Kovar	14 J.	Moral insanity	0	0	
R. Petrak	7 J.	Pleuritis	0	0	Dysenterietoxin 1:100 = 6:8
O. Jackl	6 J.	Postdiphth. Lähmg.	0	0	Dysenterietoxin 1:100 = 15:12
A. Massarik	4 J.	Empyem	0	0	Dysenterietoxin 1:100 = 7:8 (20:30)
E. Pöschl	1 1/2 J.	Rachitis	0	0	Dysenterietoxin 1:100 = 4:6 (12:12)
M. Petru	6 J.	Tbc. renum	0	+++	
L. Oberegger	12 J.	Status febrilis	0	29:31	
R. Binder	6 J.	Scharlach	0	20:37	
J. Weberitsch	9 J.	Scharlach	0	29:35	
F. Menzik	6 J.	Scharlach	0	21:23 (62:49)	
G. Genauck	8 J.	Scharlach	0	34:30	
H. L'anné	10 J.	Neurasthenie	0	20:25 (35:40)	
F. Geißler	9 J.	Perikarditis	0	10:12 (30:24)	
K. Eichelsberger	10 J.	Empyem	6:10 (1:500)	0	
A. Mann	12 J.	Chorea nervosa	6:10 (1:1000)	0	
A. Lembacher	12 J.	Epilepsie	5:8 (1:500)	0	
B. Kuchar	14 J.	Apicitis sin.	+ schwach	0	
F. Hribernik	10 J.	Trichophytie	14:19 (0·30·1:1000)	0	
R. Wolf	7 J.	Trichophytie	25:31	0 (1:100)	
R. Zwerenz	7 J.	Trichophytie	6:6	0	
Th. Kautz	13 J.	Neurasthenie	18:21	0	
J. Raus	2 1/2 J.	Pneumonie	?	0	



Name	Alter	Krankheit	Reaktion auf		Bemerkungen
			Dysenterietoxin	Tuberkulin	
E. Arbesser	14 J.	Tetanie	6:7	0	
A. Linhart	22 M.	Enteritis	4:5	0	
H. Haller	2 J.	Skrofulose	10:14	0	
R. Petrak	2 J.	Enteritis	?	0	
J. Pfeiffer	12 J.	Vitium cordis	3:4	0	
A. Bartl	16 M.		15:13	0	
J. Lehner	16 M.	Bronchitis	6:4	0	
L. Blesko	9 J.	Gastritis	5:7	0	

Tabelle II. Säuglinge.

Name	Alter	Krankheit	Reaktion auf		Bemerkungen
			Dysenterie-toxin	Tuber-kulin	
J. Abfalter	7 W.	Enteritis	0	0	Diphtherietoxin 0
H. Giroller	5 W.	Ernährungsstörg.	0	0	
H. Hausenek	3 W.	Ernährungsstörg.	0	0	Diphtherietoxin 0
L. Glatzmayer	6 M.	Pneumonie	0	0	
E. Röpper	3 M.	Lues congenita	0	0	
E. Amreiter	6 M.	Frühgeburt	0	0	Diphtherietoxin = 0
E. Wanke	9 M.	Ernährungsstörg.	0	0	
P. Schönherz	10 M.	Pneumonie	?	?	Diphtherietoxin 0
K. Costic	21 Tg.	Ernährungsstörg.	0	0	Diphtherietoxin 10:10
F. Elias	4 M.	Lues congenita	0	0	Diphtherietoxin 10:8
A. List	9 M.	Encephalitis	0	0	
W. Schneck	8 M.	—	0	0	
L. Nachtmahl	9 M.	Asthma bronch.	0	0	
V. Lapice	10 M.	Ekzem	0	0	
F. Pfaffstädter	21 Tg.	Ernährungsstörg.	3:4	0	Diphtherietoxin 0
G. Kögler	4 M.	Enteritis	+	0	Diphtherietoxin 0
F. Mikulitz	7 M.	Enteritis	3:6 (11:17)	0	
F. Bauer	4 M.	Enteritis	6:6	0	
M. Puhm	10 Tg.	Armenkind	10:9	0	
L. Mayfarth	10 Tg.	Armenkind	5:8	0	
J. Milotta	3 M.	Ernährungsstörg.	6:10	0	Diphtherietoxin 14:10
A. Dienstl	4 M.	Ernährungsstörg.	8:8	0	
F. Stanek	?	Lues congenita	0	0	
J. Kraus	10 Tg.	Lebensschwäche	12:10	0	
R. Wosta	7 W.	Enteritis	4:4	0	



Tabelle III. Masernkranke Kinder.

Name	Alter	Reaktion auf Dysenterietoxin	Reaktion auf Tuberkulin	Bemerkungen
M. Hajek	6½ J.	8:9	24:37	Temperatur 39°
L. Katzer	6 J.	10:10	7:8	Nach dem Exanthem
Th. Welik	2 J.	6:5	12:12	Miliartuberkulose
M. Deutsch	8 J.	20:18	20:22	Nach dem Exanthem
E. Novotny	4½ J.	0	0	Vor dem Exanthem
A. Samek	16 M.	0	0	Während des Exanthems
A. Maresch	10 M.	0	0	
K. Stesona	5 J.	0	0	Nach dem Exanthem
R. Heilig	6 J.	0	0	
Franz Feil	4 J.	0	0	
A. Tlustosch	3 J.	0	0	Während des Exanthems
J. Seegner	2 J.	0	0	
E. Pazdernik	9 J.	0	0	
K. Tlustosch	9 J.	0	0	
A. Tlustosch	4 J.	(1:1000 u. 1:500) 0	0	
O. Stöger	7 J.	10:12	0	Nach dem Exanthem
H Dangl	2 J	10:12	0	
M. Schefzik	1 J.	10:12	0	Auf d. Höhe d. Exant.
L. Siegner	6 J.	6:8	0	Nach dem Exanthem
R. Mayr	6 J.	12:15	0	Auf der Höhe des Exanthems
J. Garota	8 M.	10:10	0	
M. Herschke	7 J.	7:8	0	
K. Bartouch	5 J.	7:12	0	
M. Nechyba	7 J.	7:7	0	
O. Wrabletz	7 J.	7:8	0	
A. Glogner	3 J.	7:8	0	

Tabelle I (Allgemein).

Anzahl der untersuchten Kinder 109.

Dysenterie positiv	78	Tuberkulin positiv	74
Dysenterie negativ	24	Tuberkulin negativ	33
Dysenterie fraglich	6	Tuberkulin fraglich	2
Tuberkulin positiv, Dysenterie positiv	68	Tuberkulin negativ, Dysenterie negativ	16
Tuberkulin positiv, Dysenterie negativ	8	Dysenterie positiv, Tuberkulin negativ	17



In diesen Zusammenstellungen wurden die fraglichen Reaktionen als positiv gerechnet.

Tabelle II (Säuglinge).

Untersucht 25 Kinder. Hiervon waren:

Tuberkulin positiv	0	Dysenterie positiv	10
Tuberkulin negativ	25	Dysenterie negativ	15
Tuberkulin positiv Dysenterie positiv	0	Tuberkulin negativ Dysenterie negativ	14

Als negativ wurde ein Fall mitgerechnet, bei dem die Reaktion sowohl bei Tuberkulin- als auch Dysenterietoxineinspritzung fraglich ausfiel.

Tabelle III (Masern).

Untersucht 26 Kinder (darunter drei Säuglinge). Hiervon waren:

Tuberkulin positiv	4	Tuberkulin negativ	22
Dysenterie positiv	15	Dysenterie negativ	11

Von den 4 Tuberkulinpositiven reagierten alle 4 auch auf Dysenterietoxin.

Dysenterie positiv Tuberkulin negativ	11	Dysenterie negativ Tuberkulin negativ	11

Auf der Höhe des Exanthems

Tuberkulin negativ Dysenterie positiv	10

Unter den masernkranken Kindern befanden sich also 3 Säuglinge, die bei der Untersuchung auf der Höhe der Erkrankung standen.

Bei einem dieser Kinder fielen beide Reaktionen negativ aus, die zwei anderen zeigten positive Reaktion auf Dysenterietoxin, keine auf Tuberkulineinspritzung.

Wenn wir demnach die Ergebnisse unserer Untersuchungen überblicken, so müssen wir die zwei Tatsachen besonders bemerken, daß erstens Säuglinge, die nur in den allerseltensten Fällen eine positive Cutanreaktion auf Tuberkulin zeigen — von unseren hatte überhaupt keiner eine solche —, vielfach auf Dysenterietoxin positiv reagieren, und daß weiter masernkranke Kinder, bei denen bekanntlich auf der Höhe der Erkrankung die Tuberkulinreaktion verschwindet, vielfach eine deutliche Reaktion auf Dysenterietoxineinspritzung ergeben.

Wenn schon diese zwei Tatsachen eine vollständige Übereinstimmung, ein vollständiges Parallelgehen der Dysenterie- und Tuberkulinreaktion ausschließen, so kann doch nicht verkannt werden, daß in einer gewissen Zahl von Fällen beide Reaktionen gleich stark ausgefallen sind, wobei es besonders auffiel, daß bei sehr intensivem Ausfall der Tuberkulinreaktion auch die Dysenteriereaktion sehr stark positiv war, mitunter zu fast phlegmonöser Schwellung des injizierten Armes führte, mit Temperatursteigerung und allgemeinem, vorübergehendem Unwohlsein verbunden war.



Wir versuchten auch in einer Anzahl von Fällen durch erhitztes Dysenterietoxin Reaktionen zu erzeugen, was uns aber bei Verwendung derselben Konzentration wie bei dem unerhitzten Toxin nicht gelang. Wurde indes die Konzentration des Toxins unverhältnismäßig gesteigert, so bekamen wir, allerdings ganz schwache, Reaktionen. Ob hierbei nicht gewisse Proteide, Abbauprodukte des Toxins, eine größere Rolle spielen als dieses selbst, lassen wir unentschieden.

Vielleicht könnte man das gleichzeitige Auftreten von Reaktionen auf Tuberkulineinspritzung und Injektion von anderen Toxinen un gezwungen durch die Annahme erklären, daß die Haut des tuberkulös infizierten Menschen, die also auf Tuberkulin deutliche Reaktion gibt, auch gegenüber anderen Toxinen empfindlicher ist, als die Haut des nicht mit Tuberkulose infizierten. Wir meinen dies nicht in dem Sinne, daß durch die tuberkulöse Infektion die Reaktionsfähigkeit auf Dysenterietoxinapplikation erst geweckt wird, sondern daß eine vorher nur geringe Erregbarkeit des Entzündungsmechanismus durch die tuberkulöse Infektion häufig in parallelem Sinne verändert wird, so daß bei starker Tuberkulinempfindlichkeit auch die Intensität der Entzündung bei Applikation von Dysenterietoxin eine ungefähr gleichgroße wird.

Es sei aber im Gegensatz hierzu auf einzelne Patienten hingewiesen (s. Tabelle I), die bei exzessiver Reaktion auf Tuberkulin (ausgegedehnter Areabildung), auf Dysenterietoxineinspritzung absolut keine Reaktion zeigten.

Ob vielleicht das Ausbleiben der Dysenteriereaktion bei einem Menschen durch gewisse Abwehrmaßregeln des Organismus erklärt werden kann, können wir momentan nicht entscheiden.

Zusammenfassend ergeben sich aus unseren Ausführungen folgende Schlüsse:

1. Viele Kinder, namentlich Säuglinge und masernkranke Kinder, zeigen eine vollkommene Verschiedenheit im Ausfall der Tuberkulin- und Dysenteriereaktion.

2. In bezug auf den quantitativen Ausfall besteht die Übereinstimmung, daß intensive Reaktionen an denselben Kindern häufig gleich stark ausfallen.

Literaturverzeichnis.

Kraus, Löwenstein und Volk, Zur Frage des Mechanismus der Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 9.

Leube, Über die Bekämpfung der Tuberkulose im Kindesalter. Münchener med. Wochenschr. 1912, Nr. 31/32.



Magyar, Fritz, und B. Schick, Versuche mit intracutaner Injektion von Diphtherietoxin beim Menschen. Verhandlungen der 29. Versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde. 1912.

Pirquet, Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. Wiener med. Wochenschr. 1907, Nr. 28.

— Der diagnostische Wert der cutanen Tuberkulinreaktion bei der Tuberkulose des Kindesalters auf Grund von 100 Sektionen. Wiener klin. Wochenschr. **20**, Nr. 38.

Preisich und Heim, Über das Wesen der Tuberkulinreaktion. Zentralblatt f. Bakteriologie. **31**, 712, 1902.

Sorgo, Die Toxinempfindlichkeit der Haut des tuberkulös infizierten Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 22.

Tezner, Ernst, Über die Spezifität der Pirquetschen Reaktion. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**, 1912.



Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Jodbenzoesäure-Reihe auf entzündliche Reaktionen.

Von

Dr. **Samuel Amberg**-Chicago.

(Aus dem Otho S. A. Sprague Memorial Institute Laboratory of the Childrens Memorial Hospital. Chicago Ill.)

(Eingegangen am 26. Juli 1913.)

In früheren Mitteilungen[1]) wurde gezeigt, daß die Natriumsalze der Jodo- und Jodosobenzoesäure[2]) die intracutane Reaktion von mit Pferdeserum sensitivierten Kaninchen wesentlich abschwächt, während den Natriumsalzen der Jodbenzoesäure und der Benzoesäure in gleichmolekularen Konzentrationen dieser Einfluß nicht zusteht. Einige Experimente wiesen darauf hin, daß die Wirkung der aktiven Substanzen sich nicht sowohl auf den Mechanismus der allergischen Reaktion als vielmehr auf die durch das hierbei produzierte Toxin hervorgerufenen entzündlichen Erscheinungen erstreckte.

Die Rechtfertigung dieser Annahme läßt sich durch die Wirkung dieser aktiven Substanzen auf die durch andere entzündungserregende Agenzien erzeugten lokalen Reaktionen erbringen.

Zunächst wurde eine Reihe von Experimenten mit Crotonöl, Senföl und wässerigem Jequiritysamenextrakt unternommen, wobei diese Mittel in den Conjunctivalsack von Kaninchen eingeträufelt, während die Mitglieder der Jodbenzoesäureserie lokal oder intravenös appliziert wurden. Da die Kontrollen zu große Variationen zeigten, mußte diese Methode aufgegeben werden.

Es wurde deshalb auf die intracutane Injektion, die sich auch als sehr geeignet erwies, zurückgegriffen. Die entzündungserregenden Sub-

[1]) Ein Teil dieser Arbeit wurde im pharmakologischen Laboratorium der Johns Hopkins Universität in Baltimore in Gemeinschaft mit Dr. J. H. Mason Knox jr. ausgeführt, der andere im pharmakologischen Laboratorium der Universität Wisconsin in Madison.

[2]) Die Resultate mit jodosobenzoesaurem Natrium an fünf Kaninchen waren die folgenden: (Die Versuchsanordnung war dieselbe wie in den letzten Experimenten mit jodobenzoesaurem Natrium.)

	2^h	4^h	6^h
Vor der Injektion von jodosobenzoesaurem Natrium	22	27	30
Nach der Injektion von jodosobenzoesaurem Natrium	14	18	20



stanzen, von denen Senföl und Diphtherietoxin zur Verwendung gelangten, wurden intracutan in die rasierte Bauchhaut von Kaninchen injiziert, während eine $^{1}/_{20}$ n-Lösung der Natriumsalze der zu prüfenden Körper intravenös eingespritzt wurde. Die Kontrolltiere erhielten manchmal eine intravenöse Injektion von 1% Kochsalzlösung, was sich übrigens als unnötig herausstellte. Die durch Senföl oder Toxin gesetzte Schwellung wurde wie früher die intracutanen Reaktionen der sensitivierten Kaninchen gemessen, und die vermerkten Zahlen geben diese Maße in Millimeter. Natürlich wurden auch die anderen Merkmale der Reaktionen wie in den früheren Experimenten nicht außer acht gelassen. Die Maße geben auch hier im großen ganzen eine befriedigende Darstellung der Intensität der Reaktionen.

Versuche mit Senföl.

Zwölf Kaninchen erhielten jedes 0,05 ccm einer 10 proz. Lösung Senföl in Olivenöl intracutan. Sechs dieser Tiere, Nr. 7—12, erhielten unmittelbar zuvor eine intravenöse Injektion von 10 ccm $^{1}/_{20}$ n.-Natriumjodobenzoatlösung. Als ein Beispiel werden die Messungen der einzelnen Reaktionen gegeben, während im weiteren nur die Durchschnitte der Maße einer jeden Versuchsreihe zur Vermeidung unnötiger Detailangaben notiert sind.

Nr.	Stunden nach der Injektion			
	2h	4h	6h	24h
1	41,0	50,5	59,5	81,0
2	35,5	47,5	52,5	65,0
3	38,5	43,0	52,5	62,5
4	50,0	55,0	63,0	67,5
5	42,0	55,0	62,5	72,5
6	41,5	52,5	61,5	70,0
7	26,0	40,0	53,0	79,0
8	24,0	39,5	46,0	41,5
9	31,5	37,5	44,0	41,5
10	23,0	39,0	43,5	48,0
11	25,0	34,9	45,0	48,0
12	23,0	34,5	41,0	48,0

	2h	4h	6h	24h
Durchschnitt der Maße der Kontrolltiere	41,0	51,0	59,0	70,0
Nach Behandlung mit Natriumjodobenzoat	25,0	38,0	45,0	51,0

Zehn Kaninchen erhielten dieselbe Dose Senföl wie im vorangegangenen Experiment, 5 davon nach unmittelbar vorausgegangener intravenöser Injektion von 10 ccm $^{1}/_{20}$ n.-Natriumjodosobenzoatlösung.



Eines dieser Tiere starb nach 4 Stunden. Die Maße repräsentieren den Durchschnitt der Reaktionen der Kontrolltiere, 5 an Zahl, und der 4 behandelten Tiere.

	2^h	4^h	6^h	24^h
Kontrolltiere	31,0	46,0	53,0	77,0
Nach Behandlung mit Natriumjodosobenzoat	19,0	27,0	35,0	44,0

Zwölf Kaninchen erhielten wie oben Senföl intracutan, 6 davon nach unmittelbar vorausgegangener intravenöser Injektion von 10 ccm $^1/_{20}$ n.-Natriumjodbenzoatlösung.

	2^h	4^h	6^h	24^h
Kontrolltiere	34,0	44,0	51,0	64,0
Nach Behandlung mit Natriumjodbenzoat	33,0	47,0	54,0	70,0

In den zwei ersten Versuchsreihen mit Natriumjodo- und Natriumjodosobenzoat waren die Unterschiede in den Reaktionen der behandelten und nicht behandelten Tiere schon bei der Inspektion sehr deutlich ausgeprägt, besonders während der ersten 4—6 Stunden. Im weiteren Verlaufe verwischten sich diese Unterschiede mehr und mehr, wie auch in den früheren Versuchen an sensitivierten Kaninchen.

In einer Anzahl anderer Experimente wurde versucht, ob der Verlauf der Senfölreaktionen sich durch wiederholte intravenöse Injektionen von Natriumjodobenzoat weiter beeinflussen ließe. Z. B. 3 Kaninchen dienten zur Kontrolle, 2 Kaninchen erhielten eine einmalige Injektion von 10 ccm $^1/_{20}$ n.-Natriumjodobenzoatlösung intravenös, und 4 Kaninchen erhielten zunächst 5,0 ccm derselben Lösung mit Wiederholung dieser Injektionen nach 2 und 4 Stunden. Die letzteren 4 Tiere zeigten nach 2 Stunden etwas intensivere Reaktionen als die einmal mit 10 ccm gespritzten. Die Wiederholung der Injektionen übte keinen deutlichen Einfluß auf den weiteren Verlauf der Reaktionen aus.

Resultat: Die intravenöse Injektion von Natriumjodo- und Natriumjodosobenzoat wirkt hemmend auf die durch Senföl hervorgerufenen lokalen Entzündungserscheinungen, ein Einfluß, der dem Natriumjodbenzoat nicht zukommt.

Versuche mit Diphtherietoxin.

Sieben Tiere erhielten 0,1 ccm einer verdünnten Diphtherietoxinlösung intracutan. Vier davon hatten unmittelbar zuvor 10 ccm $^1/_{20}$ n.-Natriumjodobenzoatlösung intravenös injiziert bekommen.

	24^h
Kontrolltiere	60
Nach Behandlung mit Natriumjodobenzoat	10

Dieselbe Versuchsanordnung mit 6 Kontrolltieren (Nr. 1—6) und 6 behandelten Tieren (Nr. 7—12).

Nr.	24h	48h
1	52,5	72,5
2	70,0	75,0
3	55,0	55,0
4	38,5	55,0
5	37,5	60,0
6	42,5	65,0
7	0,0	47,5
8	0,0	9,0
9	0,0	42,5
10	0,0	47,5
11	0,0	67,6
12	17,0	70,0

	24h	48h
Durchschnitt der Kontrolltiere	49	64
„ der mit Natriumjodobenzoat behandelten Tiere	3	47

In Nr. 7—12 war nach 24 Stunden wohl eine leichte Reaktion vorhanden, aber zu undeutlich, um eine Messung zu gestatten.

Es ist von besonderem Interesse, daß in den letzten 2 Versuchsreihen nur in einem Falle, der auch die intensivste Reaktion gab, 2 Stunden nach der Injektion eine deutlich sichtbare Schwellung in Erscheinung trat. Die anderen Tiere zeigten in den ersten 6 Stunden nach der Injektion entweder gar nichts oder eine ganz unbedeutende Rötung mit einer kaum fühlbaren Infiltration an der Injektionsstelle. Nach 24 Stunden zeigten die reagierenden Tiere eine sehr markante in die Augen springende Schwellung und Rötung. Die Schwellung war zunächst, wenigstens zum Teil mehr ödematös, später verflachte sie, wurde mehr und mehr bretthart und Nekrosen und Hämorrhagien beteiligten sich in ausgesprochenerem Maße an dem Bilde der Reaktion. Der zuerst äußerst scharf betonte Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den mit Natriumjodobenzoat behandelten wurde im Laufe der Zeit geringer und geringer, so daß nach 2—3 Tagen ein deutlicher Unterschied nicht mehr zu bemerken war.

Mit demselben Toxin, das zu den eben beschriebenen Versuchen diente, wurde etwa 2 Monate später der Einfluß von Natriumjodoso- und Natriumjodbenzoat an einer größeren Anzahl von Tieren untersucht. Das Toxin hatte bedeutend an Stärke eingebüßt, so daß die Reaktionen nicht mehr so schön auftraten. Immerhin ließ sich ein hemmender Einfluß der Natriumjodosobenzoatbehandlung während der ersten 24 Stunden erkennen, während ein solcher der Natriumjodbenzoatbehandlung abging.

	24^h	48^h
Kontrolltiere	16	39
Nach Behandlung mit Natriumjodosobenzoat	8	38
Nach Behandlung mit Natriumjodbenzoat	16	38

Die Versuche wurden mit einem anderen Diphtherietoxin wiederholt. Sechs Kaninchen dienten zur Kontrolle, 6 erhielten unmittelbar bevor der intracutanen Injektion des Toxins eine intravenöse Einspritzung von 10 ccm $^1/_{20}$ n.-Natriumjodbenzoatlösung und 6 10 ccm $^1/_{20}$ n.-Natriumjodosobenzoatlösung. Von diesen letzteren erhielt eines die intravenöse Injektion zu rasch und starb sofort. Die Lungen waren mit Blut durchsetzt. Überhaupt muß die intravenöse Einspritzung des jodososauren Natriums sehr vorsichtig vorgenommen werden, vorsichtiger noch als die des jodobenzoesauren Natriums. Manchmal werden die Tiere während der Injektion apnöisch und man muß dann mit dem Spritzen aufhören bis die Atmung sich wieder erhohlt.

Die Resultate waren wie folgt:

	20^h	26^h	42^h
Kontrolltiere	44	45	67
Nach Behandlung mit Natriumjodosobenzoat	7	27	49
Nach Behandlung mit Natriumjodbenzoat	37	40	67

Da die Natriumjodosobenzoatlösungen alkalisch sind, wurden noch einige Kontrollexperimente angeschlossen, in denen die Tiere mit 10 ccm $^1/_{20}$ n.-Natronlauge intravenös eingespritzt wurden. Die Reaktionen der so behandelten Tiere unterschieden sich nicht von denen, die nur die intracutanen Toxininjektionen erhielten.

In der letzten Versuchsreihe verhielten sich die mit jodbenzoesaurem Natrium behandelten Tiere etwas abweichend von allen sonst in den verschiedenen Versuchsreihen mit dieser Substanz behandelten Kaninchen. Einige zeigten nach 20 Stunden deutlich geringere Reaktionen als die Kontrolltiere, während andere wieder die Reaktionen der Kontrolltiere ebenso deutlich an Intensität übertrafen.

Das Diphtherietoxin war von anderer Provenienz als das früher gebrauchte, und die Konzentration, in der es zur Verwendung kam, war zu hoch.

Mit Ausnahme eines Tieres gingen alle innerhalb von 4 Tagen zugrunde.

Der Charakter der Reaktionen bot auch von den früher beobachteten gewisse Unterschiede, die sich besonders darin kundgaben, daß die ödematöse Schwellung in den früheren Stadien weniger im Vordergrund stand, während gleich von Anfang an die Hämorrhagien mehr ausgesprochen waren. Trotz dieser relativ ungünstigen Bedingungen war der Effekt der Einspritzungen von jodosobenzoesaurem Natrium ein unverkennbarer.



Über einige Versuchsreihen, in denen der Einfluß wiederholter Injektionen von jodobenzoesaurem Natrium in verschiedener Versuchsanordnung untersucht wurde, können wir uns kurz fassen, da ein deutlicher Einfluß wiederholter Injektionen nicht zutage trat. Auch in diesen Versuchen war die Toxinkonzentration ziemlich hoch, wenn auch geringer als in der letzterwähnten Versuchsreihe.

Es ist nicht unmöglich, daß die Resultate mit sorgfältig ausgesuchten Toxinkonzentrationen anders ausfallen könnten. Wir haben uns nicht weiter mit dieser Frage beschäftigt, da einmal unsere Resultate nicht dazu ermunterten, und da außerdem ein zu großes Tiermaterial dazu nötig wäre.

Wir möchten noch im Vorübergehen auf eine Beobachtung, die bei der intravenösen Injektion sowohl des jodosauren als auch des jodososauren Natriums gemacht wurde, hinweisen. Schon während der Injektion stellte sich eine Pupillenverengerung ein, die eine kurze Zeit anhielt und bei wiederholten Injektionen scheinbar weniger ausgeprägt war.

In früher berichteten Experimenten mit gegen Pferdeserum sensitivierten Kaninchen hatte es sich herausgestellt, daß nach intracutaner Injektion von mit Natriumcyanid verdünntem Pferdeserum die Reaktionen der ersten Stunden intensiver ausfielen. Wurde das Pferdeserum mit jodobenzoesaurem Natrium verdünnt, so waren die Reaktionen schwächer.

Diese Versuche wurden in analoger Weise in einer kleinen Versuchsreihe auf Diphtherietoxin ausgedehnt. Drei Tiere erhielten eine intracutane Injektion von 0,1 ccm Diphtherietoxin in einer Verdünnung von 1 : 10 mit Salzlösung, in drei Fällen wurde das Toxin in demselben Verhältnis mit $^{1}/_{10}$ n.-jodosaurem Natrium verdünnt, in drei anderen mit 1% Natriumcyanid und in den drei letzten mit Natronlauge von derselben Alkalinität als das Natriumcyanid. Die Verdünnungen wurden so rasch als möglich nach ihrer Fertigstellung injiziert. Die Kontrolltiere und die mit der Natriumjodobenzoatverdünnung injizierten wiesen keinen deutlichen Unterschied in ihrem Reaktionsverlauf auf. Die mit Natronlauge hergestellte Verdünnung produzierte wesentlich geringere Reaktionen, während die mit der Natriumcyanidverdünnung injizierten Tiere mindestens ebenso intensive Reaktionen zeigten als die Kontrolltiere. Da die Untersuchungen von Ritchie den deletären Einfluß von Alkalien auf das Diphtherietoxin nachgewiesen haben und des weiteren, daß verschiedene Alkalien in ihrem Einfluß nicht gleichwertig dastehen — so ist die Einwirkung des Natriumcarbonats weniger ausgeprägt als die der Natronlauge —, wollen wir diesen Versuchen keinen allzugroßen Wert beimessen. Immerhin dürften sie besonders im Hinblick auf unsere früheren Resultate vielleicht doch nicht ganz ohne Bedeutung



sein und es könnte sich eventuell darum handeln, das der der Einwirkung des Alkalis auf das Toxin entgangene Toxinrest auf Grund der Cyanidwirkung einen stärkeren entzündungserregenden Einfluß ausübte.

Es war nun noch nötig über die Einwirkung unserer Substanzen auf das Diphtherietoxin in vitro Auskunft zu erhalten. Zu diesem Zwecke wurden Mischungen von verdünntem Diphtherietoxin und $^1/_{20}$ n.-Lösungen von jod-, jodo- und jodososaurem Natrium zu gleichen Teilen hergestellt. Zur Kontrolle diente eine Mischung von Toxin und physiologischer Salzlösung und da das jodososaure Natrium alkalisch reagiert, noch eine solche von Toxin und Natronlauge. Obwohl nicht ganz gleichwertig mit Bezug auf die Alkalinität wurde die letztere mit $^1/_{20}$ n.-Natronlauge hergestellt. Von diesen Mischungen wurden kleineren Kaninchen 1,0 ccm intravenös injiziert und zwar nach zweistündiger und nach vier- undzwanzigstündiger Inkubation. Auf jede Mischung kamen jedesmal zwei Tiere.

Die Kaninchen, die die Mischung mit physiologischer Salzlösung erhielten, sollen mit a und a′ bezeichnet werden; die Jodbenzoattiere mit b und b′; die Jodosobenzoattiere mit c und c′; die Jodobenzoattiere mit d und d′ und die NaOH-Tiere mit e und e′.

Incubationszeit der Mischungen 2^h

Tod innerhalb				
24^h	48^h	72^h	96^h	120^h
a, b und c	a′, b′, c′, d—d′			
Incubationszeit der Mischungen 24^h				
a und a′	b und b′	d	d′ c	

Die Natriumjodbenzoatlösung war ganz leicht alkalisch, die Jodobenzoatlösung war neutral gegen Lackmus.

e und e′ waren in beiden Serien nach zwei Wochen munter, ebenso c′ der zweiten Serie.

Der Verzug im Tode der mit Jodosobenzoatmischung gespritzten Tiere dürfte wohl hauptsächlich auf deren Alkalinität zurückgeführt werden, die in vierundzwanzigstündiger Inkubationszeit ihre Einwirkung entfaltete.

Dagegen scheint das mit Jodobenzoatlösung gemischte Toxin eine wenn auch geringfügige Einbuße seiner Toxizität erlitten zu haben.

Eine zweite Versuchsreihe mit derselben Anordnung gab beinahe mit der hier gegebenen identische Resultate.

In diesen Experimenten war die Konzentration des Toxins ab-



sichtlich hoch gewählt, da wir sehen wollten, ob unsere Substanzen einen markanten Einfluß darauf hätten. Das scheint nicht der Fall zu sein.

In einer Mischung von Toxin und jodobenzoesaurem Natrium und in einer Kontrolle von Salzlösung und jodobenzoesaurem Natrium wurde der aktive Sauerstoff unmittelbar nach der Herstellung und nach vierundzwanzigstündiger Inkubation titrimetrisch bestimmt. Dabei fand sich, daß ein Sauerstoffverbrauch von nur 1,7% in der Mischung von jodobenzoesaurem Natrium und Toxin stattgegefunden hatte.

Daß in den Toxin-, Jodo- und Jodosobenzoatmischungen gewisse Änderungen vor sich gehen, verrät der rosa Farbenton, der schon nach zweistündiger Inkubationszeit auftritt und zwar stärker in der Jodobenzoatmischung. Nach vierundzwanzigstündiger Inkubation sind beide Mischungen rötlich braun, wiederum die Jodobenzoatmischung mit tieferer Nüance. Die anderen Mischungen änderten ihr Aussehen nicht.

Das Hauptresultat der Versuche mit Diphtherietoxin ist mit dem mit Senföl erreichten völlig übereinstimmend.

Ich möchte noch ganz kurz auf einige Versuche mit Diphthalperoxydsäure[2]) hinweisen. Diese Peroxydsäure wurde herangezogen, um zu sehen, ob auch Substanzen, die aktiven Sauerstoff in anderer Bindung enthalten, einen Einfluß auf die Senfölreaktion haben. Die Diphthalperoxydsäure hat die Formel

$$C_6H_4 \begin{array}{l} \diagup CO{-}O{-}O{-}OC \diagdown \\ \diagdown COOH \quad HOOC \diagup \end{array} C_6H_4$$

und enthält 4,85% aktiven Sauerstoff.

Zur Lösung war mehr als die theoretische Menge NaOH erforderlich. Dabei ging aktiver Sauerstoff verloren, so daß die zur Verwendung kommende $^1/_{20}$n.-Lösung des Natriumsalzes nur noch 53% des theoretischen aktiven Sauerstoffes enthielt. Injiziert wurden intravenös 10 ccm $^1/_{20}$n.-Lösung des Natriumsalzes. Die Reaktionen zeigten keinen deutlichen Unterschied von Kontrollen ohne Behandlung und solchen, die 10 ccm $^1/_{20}$n.-phthalsauren Natriums erhalten hatten.

Die intravenöse Einverleibung von jodo- und jodososaurem Natrium in der gegebenen Versuchsanordnung schwächen die durch die intracutane Injektion von Senföl und Diphtherietoxin gesetzten lokalen entzündlichen Reaktionen des Kaninchens für einige Zeit in ihrer Intensität auffallend ab, während das jodsaure Natrium diese hemmende Wirkung nicht hat. Diese Resultate bestätigen die früher von Amberg und Knox mit den intracutanen Reaktionen an sensitivierten Kaninchen erhaltenen und bringen den Beweis, daß diese Substanzen, wie schon damals hervorgehoben, nicht den Mechanismus der allergischen Reak-



tion beeinflussen, sondern die durch das hierbei produzierte Toxin hervorgerufene Entzündung.

Da die Jodo- und Jodosobenzoesäure in ihrem chemischen Verhalten verschieden sind[3]), so liefert die Jodosobenzoesäure bei Behandlung mit Alkali Salicylsäure, während Jodobenzoesäure Benzoesäure entstehen läßt, so kann man wohl pharmakologische Wirkungen, die diesen beiden Säuren gemeinsam sind, und der Jodbenzoesäure abgehen, dem in Verbindung mit Jod darin enthaltenen aktiven Sauerstoff zuschreiben. Daß dieser Sauerstoff auch physiologisch aktiv ist, geht aus den Untersuchungen von Loevenhart und Grove[3]) hervor. Auf Grund solcher Überlegungen wurde von Amberg und Knox die Hypothese aufgestellt, daß Maßnahmen, die Oxydationsprozesse der Gewebe günstig beeinflussen können, der Entzündung hinderlich seien. eine Hypothese, die durch die oben erwähnten Versuche mit Pferdeserum verdünnt mit Natriumcyanid, wobei die Entzündungserscheinungen acceleriert werden, eine Stütze erhielt neben einer Erweiterung dahin, daß Maßnahmen, die der Oxydation in den Geweben hinderlich sind, den Verlauf von Entzündungserscheinungen fördern.

Amberg und Knox haben auch darauf aufmerksam gemacht, daß der Einfluß der untersuchten Substanzen sich zunächst auf eine besondere Phase der Entzündung, das Ödem, zu erstrecken scheine. Dieser Umstand brächte unsere Resultate in Korrelation mit der Auffassung Martin Fischers[4]), wonach eine Interferenz mit den Oxydationsprozessen in den Geweben die Produktion von Ödemen begünstigt.

Während wir nun mit einem Einfluß unserer Substanzen auf Oxydationsprozesse in den Geweben rechnen, ist die Art und Weise, auf die dieser Einfluß zustande kommt nicht ohne weiteres klar. Die Mengen des eingeführten Sauerstoffes sind relativ klein, und weil wir uns der Ansicht, daß dieser Sauerstoff für die beschriebene Wirkung in letzter Linie verantwortlich ist, nicht entziehen können, bleibt es noch fraglich, ob seine Wirkung eine direkte primäre oder vielleicht eine sekundäre, Oxydationsprozesse stimulierende ist. Der Einfluß dürfte in keinem Falle ein lange andauernder sein. Das wäre auch zur Erklärung unserer Resultate nicht nötig, wenn wir annehmen, daß die zur sichtbaren Entzündung fortschreitenden Reaktionen sofort auf die Injektion der entzündungserregenden Agenzien inauguriert werden. Die Wirkung unserer Substanzen würde sich dann nur auf diese Anfangsstadien der zur Entzündung führenden Reaktionen zu entwickeln haben.

Die Versuche mit wiederholten Injektionen unserer Substanzen, wobei ein deutlicher Einfluß auf den weiteren Reaktionsverlauf nicht erkennbar wurde, sprechen auch dafür, daß es sich um einen Einfluß auf die Anfangsstadien der Entzündung handelt. Auf diese Weise ließe sich auch die Tatsache erklären, daß die Wirkung in den Versuchen



mit Diphtherietoxin so deutlich zutage tritt, selbst wo die Kontrollen für Stunden nach der Injektion des Toxins keine dem Auge oder dem tastenden Finger deutlich erkennbare Reaktionen zeigen.

Es braucht wohl kaum besonders erwähnt zu werden, daß wir in den Änderungen der Oxydationsprozesse der Gewebe nur einen von vielen Faktoren erblicken, die sich an den Entzündungsprozessen beteiligen, einen Faktor, dessen Einfluß sich eventuell nur auf bestimmte Phasen erstreckt.

Literaturverzeichnis.

1. Amberg and Knox, The Influence of sodiumiodoxybenzoate and sodiumcyanide upon an allergie reaction of inflammatory Character. Journal of Pharmakolog. and Experiment. Therapeutics **3**, 223. 1912. — Influence of sodiumiodoxybenzoate on reactions of inflammatory character. Journal of the American Medical Association **59**, 1598. 1912.
2. Bayer und Villiger, Über Persäuren und Peroxydsäuren zweibasischer organischer Säuren. Ber. d. deutsch. chem. Ges. Berlin **34**, 762. 1901.
3. Loevenhart and Grove, Studies on the pharmacological action of oxidizing substances. Journal of Pharmacol. and Experiment. Therapeutics **3**, 101. 1911.
4. Martin Fischer, Oedema. New York 1910.

Über die Beziehungen des Harngiftes zur Anaphylaxie.

Von

Dr. Ph. S. Chancellor.

(Aus dem Otho S. A. Sprague Memorial Institute Laboratory of the Childrens Memorial Hospital. Chicago Ill.)

(Eingegangen am 26. Juli 1913.)

Auf Grund seiner Studien über die Giftigkeit des Harns gelangte Pfeiffer[1]) zu dem Schlusse, daß im Verlaufe des parenteralen Eiweißabbaus toxische Substanzen zur Ausscheidung im Urin gelangen, die im Tierexperiment die charakteristischen Erscheinungen der Eiweißzerfallstoxicose hervorrufen. Diese Toxicose soll mit der Anaphylaxie eine weitgehende Analogie zeigen, und tatsächlich ist es Pfeiffer gelungen, eine ganze Reihe von Berührungspunkten zwischen der Anaphylaxie und den durch das Harngift gesetzten Erscheinungen nachzuweisen. In der Zwischenzeit machte Schlecht[2]) die Beobachtung, daß sensitivierte Meerschweinchen, die sich von den der Reinjektion des Antigens gefolgten Symptomen erholten, eine Vermehrung ihrer eosinophilen Zellen aufwiesen. So lag es nahe, zu untersuchen, ob nun auch Tiere auf die Einspritzung von Harngift ebenfalls mit einer Eosinophilie reagieren. In den hier in Betracht kommenden Versuchen Schlechts stellte sich die Eosinophilie, wie gesagt, nach der Reinjektion ein, d. h. insoweit, als die dabei produzierten Toxine in Betracht kommen, handelt es sich um eine einmalige Vergiftung der Tiere. Sollte nun das Harngift in inniger Beziehung zu bei der Anaphylaxie entstehenden Toxinen stehen, so dürfte man nach einer einmaligen Injektion einen Ausschlag in der Zahl der eosinophilen Zellen erwarten, vorausgesetzt daß die Eosinophilie tatsächlich auf diese Toxine zurückzuführen ist. Es wurde deshalb nur mit einmaligen, und nicht, wie es Ahl und Schittenhelm[1]) mit verschiedenen Substanzen taten, mit täglich wiederholten Injektionen gearbeitet, da diese letztere Methode kaum geeignet scheint, den bei der Anaphylaxie vorkommenden Umständen gerecht zu werden.

Die ersten Versuche wurden mit Urin epileptischer Patienten angestellt, und zwar kamen die Urine von einem sechsjährigen Mädchen und von vier Erwachsenen zur Verwendung, die im folgenden mit I—V bezeichnet werden. Von Nr. III genügten 4,0 ccm, um ein Meerschweinchen von 300 g 45 Minuten nach der intraperitonealen Injektion zu töten. Im übrigen wurde die Toxizität der Urine nach Pfeiffer (l. c.) in Toxizitätseinheiten per 1,0 ccm bestimmt, wobei noch zu bemerken ist, daß Pfeiffer und Albrecht[1]) sowie andere die Toxizitätseinheit des normalen Urins als 300 nicht übersteigend angeben. Die Toxizitäts-



einheit unserer Urine war I 1890, II 2040, III 2250, IV 1098, V 2051. Das Gewicht der Meerschweinchen schwankte zwischen 260 und 300 g und die Tiere erhielten 3,0 ccm des neutralisierten vorgewärmten Urins intraperitoneal. Von den Tieren zeigte nur eines, Nr. III., deutliche Symptome, hauptsächlich eine etwa 10 Minuten anhaltende ausgesprochene Parese der Hinterbeine.

Die Resultate der differentialen Blutzählung von 500 Zellen waren wie folgt:

	Polymorph. Leukocyten %	Lymphocyten usw.	Mastzellen	Eosinophile Zellen
Nr. I				
Vor der Injektion	51	47	0,6	0,8
Nach 4 Stunden	78	22	0,2	0,0
„ 18 „	41	56	2,7	0,2
„ 24 „	55	44	0,9	0,3
„ 42 „	52	43	3,7	1,2
„ 48 „	47	48	4,6	0,4
„ 65 „	52	45	2,2	0,4
„ 88 „	66	34	0,4	0,0
Nr. II				
Vor der Injektion	27	70	1,6	1,4
Nach 1 Stunde	48	47	3,7	1,7
„ 18 Stunden	80	19	0,6	0,0
„ 24 „	72	28	1,2	0,0
„ 42 „	52	45	2,6	0,6
„ 48 „	36	63	1,6	0,4
„ 65 „	58	41	0,6	0,0
„ 88 „	45	51	3,5	0,5
Nr. III				
Vor der Injektion	26	70	2,2	2,2
Nach 2 Stunden	38	55	3,1	4,1
„ 5 „	54	38	3,9	3,9
„ 8 „	54	39	3,5	3,3
„ 21 „	57	38	1,6	0,8
„ 28 „	59	40	0,9	0,0
„ 45 „	34	60	4,4	1,1
„ 76 „	33	65	2,0	0,2
Nr. IV				
Vor der Injektion	16	82	2,7	0,4
Nach 2 Stunden	25	72	2,4	0,0
„ 6 „	41	54	4,4	0,6
„ 9 „	60	40	0,2	0,0
„ 21 „	39	60	0,8	0,2
„ 28 „	16	82	1,9	0,0
„ 46 „	22	74	1,8	2,0
„ 76 „	32	65	2,8	0,0

	Polymorph. Leukocyten %	Lymphocyten usw.	Mastzellen	Eosinophile Zellen
Nr. V				
Vor der Injektion	26	71	1,8	0,9
Nach 2 Stunden	46	51	3,2	1,0
" 6 "	61	32	3,3	0,7
" 9 "	57	39	3,4	1,7
" 21 "	65	35	0,1	0,0
" 28 "	50	32	0,9	0,3
" 46 "	31	67	2,2	0,0
" 76 "	29	67	2,4	0,3

In dieser Serie wurde die Gesamtleukocytenzahl nicht ermittelt. Trotzdem kann man wohl sagen, daß es in keinem Falle zu einer ausgesprochenen Eosinophilie kam. Nur in Nr. III könnte es sich ev. um eine unbedeutende Eosinophilie gehandelt haben, die dann aber schon in 2 Stunden am deutlichsten ausgesprochen war, um dann rasch abzuklingen.

Im Vorübergehen soll die Aufmerksamkeit auf eine den Injektionen konstant folgende Verschiebung des Blutbildes gelenkt werden, die sich in einem Anstieg der Prozentzahlen der polymorphnucleären Leukocyten auf Kosten hauptsächlich der Lymphocyten geltend macht.

Natürlich kann gegen diese Versuche der Einwand erhoben werden, daß sich eine Eosinophilie ohne deutlich ausgesprochene Vergiftungserscheinungen nicht erwarten ließe.

Es wurden deshalb weitere Untersuchungen unternommen, bei denen der nach Pfeiffer (l. c.) erhaltene Alkoholextrakt des Urines eines Verbrennungsfalles 2. und 3. Grades zur Verwendung kam. Ein Kubikzentimeter des in Wasser aufgenommenen und neutralisierten Alkoholextrakts entsprach 8 ccm ursprünglichen Urins. Die Resultate sind in den folgenden Tabellen enthalten.

Meerschw. 265 g	Gesamtleukocyten	Polymorphnucl. Leukocyten %	Lymphocyten usw.	Mastzellen	Eosinophile Zellen
Vor der Injektion	16 100	14,4	85,4	1,2	0,0
Nach 3 Stunden	—	76,0	23,4	0,6	0,0
" 21 "	15 400	53,2	46,0	0,4	0,8
" 26 "	—	48,0	59,2	0,4	0,4
" 45 "	—	54,0	45,6	0,4	0,0
" 52 "	—	61,0	37,4	1,0	0,4
" 72 "	—	52,8	46,2	0,6	0,4
" 120 "	—	51,0	48,0	0,4	0,6
" 168 "	—	38,0	60,6	1,0	0,4
" 182 "	—	30,0	69,4	1,0	0,4

Intraperitoneale Injektion von 1,3 ccm Alkoholextraktlösung. Krank. Krämpfe und fibrilläre Zuckungen. Paralyse der Extremitäten. Die Erscheinungen setzen etwa drei Minuten nach der Injektion ein, dauerten etwa zwanzig Minuten, nach denen sich das Tier rasch erholt. Keine ausgesprochene Dyspnöe. Temperaturabfall 2°.

Meerschw. 275 g	Gesamt-leukocyten	Polymorph-nucl. Leuko-cyten %	Lymphocyten usw.	Mastzellen	Eosinophile Zellen
Vor der Injektion	—	—	—	—	—
Nach 4 Stunden	—	79,0	19,6	1,0	0,0
„ 24 „	—	40,0	59,0	0,4	0,6
„ 28 „	21 300	42,0	57,6	0,6	0,6
„ 48 „	—	49,0	49,8	0,6	0,6
„ 52 „	—	60,2	39,2	0,5	0,5
„ 72 „	—	45,4	54,6	0,2	0,0
„ 96 „	—	46,0	51,6	0,6	1,8
„ 144 „	—	39,2	58,8	0,2	1,4
„ 168 „	—	31,0	66,0	0,2	0,6

Intraperitoneale Injektion von 1,4 ccm Alkoholextraktlösung. Vier Minuten nach der Injektion Paralyse der Hinterbeine, nach einer weiteren Minute auch der Vorderbeine. Krämpfe, im Vordergrunde fibrilläre Zuckungen. Keine ausgesprochene Dyspnöe. Die Symptome dauern etwa fünfzehn Minuten, dann rasche Erholung.

Meerschw. 255 g	Gesamt-Leukocyten	Polymorph-nucl. Leuko-cyten %	Lymphocyten usw.	Mastzellen	Eosinophile Zellen
Vor der Injektion	7956	19,4	79,6	0,6	0,4
Nach 4 Stunden	—	70,0	29,6	0,2	0,2
„ 20 „	—	48,0	57,4	0,6	1,2
„ 25 „	—	37,2	62,8	0,8	0,2
„ 48 „	—	42,0	56,4	0,8	0,8
„ 72 „	—	27,0	67,8	0,8	0,4
„ 96 „	—	29,4	68,8	0,6	1,2
„ 144 „	—	49,9	53,3	0,3	0,7
„ 168 „	—	24,5	74,1	0,1	0,8

Intravenöse Injektion von 1,0 ccm Alkoholextraktlösung. Unmittelbar nach der Injektion Atmungsstillstand, wie tot, erholt sich dann mit leichter Dyspnöe. Vier Minuten nach der Injektion sehr beschleunigte jagende Atmung von heftigen Krämpfen unterbrochen. Konstante fibrilläre Zuckungen neben allgemeinen schweren Krämpfen, in deren Pausen das Tier auf der Seite liegt und nicht stehen kann. Blitzartige Zuckungen erstrecken sich über den ganzen Körper, manchmal scheinen diese hauptsächlich die Hautmuskeln zu affizieren, wodurch ein ganz eigenartiges Bild zustande kommt. Die sehr heftigen Krämpfe und die Zuckungen dauern mit sehr allmählich abnehmender Inten-



sität etwa vierzig Minuten und lassen das Tier mit etwas paretischen Extremitäten. Bis fünfzig Minuten nach der Injektion lassen sich noch dann und wann einige leichte kurzdauernde Krämpfe beobachten. Dann erfolgt rasche Erholung. Die Atmung war, soweit es sich beurteilen ließ, scheinbar nicht besonders affiziert.

Eine Reihe von Experimenten mit Alkoholextrakt des Urines von demselben Patienten können hier übergangen werden, da die Tiere für unsere Zwecke entweder zu rasch unter den Erscheinungen ausgesprochener Dyspnöe und Krämpfen eingingen oder nur ganz minimale Symptome boten. Eine Eosinophilie wurde nie gefunden. In diesen Versuchen waren häufig die Gesamt- und Differentialzählungen der einzelnen Tiere mehrere Tage vor der Injektion gemacht worden, sowie auch die Gesamtleukocytenzählung nebst der Differentialzählung nach der Injektion. Mit Bezug auf die Differentialzählungen einer ganzen Reihe unserer normalen Tiere mag bemerkt werden, daß sehr häufig die eosinophilen Zellen unter 1% fielen, nicht selten fanden sich unter 500 Zellen gar keine eosinophilen.

In den 3 Meerschweinchen, die oben verzeichnet sind, wurde von einer Bestimmung der Gesamtleukocyten deshalb Abstand genommen, weil es zunächst einmal für einige Stunden unmöglich war, die dazu nötige Blutmenge aus den oberflächlichen peripheren Gefäßen zu erhalten, und weil die Tiere für das wenn auch geringe Risiko des Herzstiches zu wertvoll waren. Es war nämlich gar nicht so leicht, aus einer größeren Anzahl von injizierten Tieren solche zu erhalten, die ausgesprochene Symptome zeigten und genügend lange am Leben blieben. Das war auch der Grund, warum in dem einen Falle ein Meerschweinchen zur Verwendung kam, dessen Blutuntersuchung vor der Injektion unterblieben war. Im weiteren Verlaufe wurde zunächst die Differentialzählung vorgenommen, der sich nötigenfalls die Gesamtzählung der Leukocyten angeschlossen hätte.

Da aber die relativen Werte für die Eosinophilen, die im Blickpunkte des Interesses standen, so gering ausfielen, daß eine Eosinophilie von vornherein ausgeschlossen war, so war die Zählung nicht mehr nötig. Auch in dieser Versuchsreihe begegnen wir wieder der Verschiebung des Blutbildes zugunsten der polymorphnucleären Leukocyten nach der Injektion. Dieselbe Verschiebung wurde auch in Experimenten mit Witte und Seidenpepton beobachtet, sowie auch nach primären Injektionen von Pferdeserum und Eierweiß. In einigen Experimenten mit Reinjektionen von Eierweiß trat sie ebenfalls in Erscheinung, ebenso in solchen mit Injektionen des aus dem Eiweiß nach Vaughan und Wheeler[6]) dargestellten giftigen Rückstandes. (Schittenhelm, Weichardt und Grisshammer[5]) haben diese Verschiebung des Blutbildes ebenfalls beobachtet.) Diese letzteren Versuche wurden zum Vergleich mit den Harngiftversuchen deshalb angestellt, weil man auf

Grund der von Vaughan und Wheeler ausgeführten und nebenbei bemerkt ziemlich vernachlässigten Untersuchungen in diesem sog. „Toxic residue" das Vorhandensein eines einem Anaphylaxiegifte sehr nahe verwandten Toxines vermuten darf. Von 5 Tieren blieben 2, die sich zu unseren Zwecken eigneten, die anderen gingen unter stürmischen Symptomen ein.

Meerschw. 300 g	Gesamt-leukocyten	Polymorph-nucl. Leukocyten %	Lympho-cyten usw.	Mastzellen	Eosinophile Zellen	Gesamt-eosinophile Zellen
Vor der Injektion	11 800	13,2	86,4	0,0	0,4	47
Nach 1 Stunde	—	25,2	72,2	0,2	2,4	—
„ 3 Stunden	Herzblut 9 200	53,0	46,2	0,2	0,6	55
„ 24 „	—	68,6	29,6	0,4	1,4	—
„ 48 „	14 800	27,0	66,6	0,4	6,0	888
„ 72 „	13 700	46,8	50,4	0,4	2,4	328

Das Meerschweinchen erhielt 0,25 ccm einer etwa 4% neutralisierten Lösung des „toxic residue" intraperitoneal. Das „toxic residue" stellte eine dick sirupöse Masse dar, die sich nicht vollständig in Wasser löste.

Undeutlich ausgesprochene protahierte Krankheitserscheinungen. Temperaturabfall 6,8°. Selbst nach 24 Stunden war es nicht möglich, aus den Ohrgefäßen genügend Blut zur Gesamtleukocytenzählung zu gewinnen.

Meerschw. 380 g	Gesamt-leukocyten	Polymorph-nucl. Leukocyten %	Lympho-cyten usw.	Mastzellen	Eosinophile Zellen	Gesamt-eosinophile Zellen
Vor der Injektion	11 100	26,0	72,0	0,6	1,4	**155**
Nach 2 Stunden	9 000	37,0	62,6	0,4	0,0	—
„ 6 „	13 700	53,4	39,6	0,8	6,2	**849**
„ 24 „	14 900	23,0	69,6	0,4	7,0	**1043**
„ 48 „	14 200	27,4	70,0	0,6	2,0	**284**
„ 72 „	12 000	21,8	75,8	0,2	1,2	**144**

Das Tier erhielt 0,5 ccm einer etwa 4% Toxinlösung wie vorher intraperitoneal. Temperaturabfall 1,2°. Keine Symptome.

Von besonderem Interesse ist der Ausschlag des letzten Versuches. Trotz der Tatsache, daß das Tier keine wahrnehmbaren Symptome zeigte, stellte sich eine deutliche Eosinophilie ein.

Wir dürfen in beiden Fällen mit einer wenn auch nicht hochgradigen Eosinophilie rechnen.

Unsere Versuche enthalten jedenfalls den Beweis, daß die Substanzen, die den hier untersuchten Urinen ihre Giftigkeit verleihen, im Meerschweinchen keine Eosinophilie auslösen können. Sollte es sich im



Verlaufe weiterer Untersuchungen ergeben, daß die von Schlecht (l. c.) wie Ahl und Schittenhelm (l. c.) bei der Anaphylaxie und nach Injektion von primär toxischen Substanzen wie Pepton festgestellte Eosinophilie, sowie auch die hier nach Injektion von Vaughan und Wheelers (l. c.) „toxic residue" erhobene, auf Rechnung von bei der Anaphylaxie entstehenden und diese bedingenden Toxine zu schreiben ist, so würden sich diese Harngifte eben darin von diesen Toxinen unterscheiden, daß sie nicht imstande sind, eine Eosinophilie auszulösen. Es ließe sich nun aber wohl denken, daß die von Schlecht (l. c.) usw. gefundene Eosinophilie gar nicht den die anaphylaktischen Symptome auslösenden Toxinen zuzuschreiben ist, sondern nur eine Begleiterscheinung des komplexen anaphylaktischen Bildes darstellt. Dieser Gedanke könnte in der von Schlecht beschriebenen Eosinophilie auf Reinjektion antianaphylaktischer Tiere eine Stütze finden.

Die Untersuchungen von Heyde und Vogt[7]) stellen zwischen den durch Harngift verursachten Vergiftungserscheinungen und denen durch Guanidin hervorgerufenen eine weitgehende Parallele auf, so daß es nicht ausgeschlossen ist, daß die Giftigkeit des Harnes hauptsächlich dem Guanidin oder Methylguanidin, das ja von Achelis[8]) und auch Kutscher[9]) aus Urin isoliert wurde, zuzuschreiben ist.

Heyde und Vogt halten des weiteren an einer innigen Beziehung zwischen Harnvergiftung und Anaphylaxie fest, und fühlen sich zu dem Schlusse berechtigt, daß bei der Anaphylaxie ein chemisch gut definierter Körper niederer Konstitution eine Rolle spielen kann. Wir wollen uns hier nicht auf eine Diskussion dieser Schlußfolgerung einlassen, können aber nicht umhin, auf einen der Gründe, der nach diesen Autoren für eine innige Beziehung der Guanidinvergiftung mit der Anaphylaxie spricht, etwas näher einzugehen. Es ist das die Benützung von Schutzversuchen, nach denen eine einmalige, nicht tödliche Vergiftung analog der Antianaphylaxie das Tier gegen ein mehrfaches der tödlichen Dose schützt. Zunächst einmal war in den Versuchen von Heyde und Vogt, soweit untersucht, der Schutz kein sehr ausg ebiger, jedenfalls kein mit dem bei der Antianaphylaxie beobachteten vergleichbarer. Die Untersuchungen von Friedberger, Szymanowski, Kumagai und Odaira und Lura[10]) mahnen in der Verwertung solcher Schutzversuche zur größten Vorsicht. Am auffallendsten wird der Schutzversuch von Sukiennikowa[11]) in den Vordergrund geschoben. Dieser Verfasser hält: „Für uns aber spricht in dieser Frage nicht die Erklärung eines Prozesses, der jedenfalls in die Immunitätserscheinungen eingereiht wird, eine Rolle, sondern die Tatsache selbst, daß die Antianaphylaxie existiert, und daß sie beim Erfüllen gewisser Bedingungen mit konstanter Regularität wiederkommt. Anders gesagt ist also von Wichtigkeit jene Gesetzmäßigkeit, welcher sich die Anti-



anaphylaxie unterwirft.“ Mit anderen Worten der Mechanismus der Reaktionen, auf Grund derer die Antianaphylaxie zustande kommt, wird als nebensächlich betrachtet. Eine solche Auffassung ist grundfalsch. Man muß zwischen Schutzversuchen mit primär toxischen Substanzen und der Antianaphylaxie doch sehr unterscheiden, zumal da noch niemand den Beweis erbrachte, daß es das bei der Anaphylaxie entstehende Toxin ist, dessen Wirkung das Tier in den Zustand der Antianaphylaxie versetzt. Nach Behandlung mit primär toxischen Substanzen kann wohl ein gewisser Schutz beobachtet werden, dieser Schutz scheint aber nach den Untersuchungen Friedbergers usw. quantitativ mit dem bei der Antianaphylaxie beobachteten gar nicht vergleichbar zu sein. Und eben auf Grund solcher Versuche ist es doch noch sehr fraglich, ob die bei der Anaphylaxie in Betracht kommenden Toxine der Antianaphylaxie zugrunde liegen.

Übrigens dürften wohl die Versuche von Weit und Coca[12]), in denen antianaphylaktische Tiere der passiven Übertragung der Anaphylaxie ebenso zugänglich sind wie normale, den Beweis bringen, daß im Stadium der Antianaphylaxie keine Giftfestigkeit des Organismus vorliegt. In diesem Stadium kann eben überhaupt kein Toxin produziert werden. Darüber dürfte kein Zweifel bestehen, daß beim Zustandekommen der Anaphylaxie eine Reaktion zwischen Organismus und Antigen zur Produktion eines oder mehrerer Gifte führt. Erleidet nun der Organismus im Verlaufe der Anaphylaxie eine solche Veränderung, daß auf erneute Zufuhr von Antigen der Reaktionsverlauf andere Bahnen einschlägt, und so nicht mehr zur Produktion von Toxinen führt, so haben wir den Zustand der Antianaphylaxie. Das heißt aber noch lange nicht, daß der Organismus nun auch dem präformierten Gifte gegenüber geschützt sein muß und bei Versuchen mit primär toxischen Substanzen handelt es sich um ein von außen in den Organismus eingeführtes fertiges Gift, an dessen Produktion sich der Organismus nicht erst noch zu beteiligen braucht. Was immer der Mechanismus der zur Antianaphylaxie führenden Reaktionen sein mag, jedenfalls ist er von der allergrößten Wichtigkeit, wenn man den durch primäre Toxine hervorgerufenen Schutz mit der Antianaphylaxie vergleichen will.

Was uns hier hauptsächlich interessiert ist natürlich der Umstand, daß die Schutzversuche von Heyde und Vogt für die Frage der Beziehung des Harngiftes zu bei der Anaphylaxie entstehenden Giften irrelevant sind.

Schlußfolgerung.

Die in den hier untersuchten Urinen enthaltenen giftigen Substanzen rufen im Meerschweinchen keine Eosinophilie hervor.



Literaturverzeichnis.

1. Pfeiffer, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Überempfindlichkeit und anderer Toxicosen des akuten parenteralen Eiweißzerfalls. Zeitschr. f. Immunitätsf. **10**, 550. 1911.
2. Schlecht, Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 137. 1912.
3. Ahl und Schittenhelm, Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**, 111, 1913.
4. Pfeiffer und Albrecht, Zur Kenntnis der Harntoxizität des Menschen bei verschiedenen Krankheitsformen. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **9**, 409. 1912.
5. Schittenhelm, Weichardt und Grisshammer, Eiweißumsatz und Überempfindlichkeit. I. Mitteilung: Über den Einfluß parenteral verabreichter Proteinsubstanzen verschiedenster Herkunft auf das Blutbild. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **10**, 412. 1912.
6. Vaughan and Wheeler, The effect of eggwhite and is splitproducts on animals usw. Journal of Infections diseases **4**, 476. 1907.
   Vaughan, Protein sensitization and its relation to some infections diseases. Zeitschr. f. Immunitätsf. **1**, 25. 1909.
7. Heyde und Vogt, Studien über die Wirkung des aseptischen chirurgischen Gewebszerfalls und Versuche über die Ursachen des Verbrennungstodes. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**, 59. 1911.
8. Achelis, Über das Vorkommen von Methylguanidin im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie **50**, 10. 1906.
9. Kutscher, Der Nachweis toxischer Basen im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie **49**, 81. 1906.
10. Friedberger, Szymanowski, Kumagai und Odaira, Lura, Die Spezifizität der Antianaphylaxie und ihre Beziehungen zur Resistenz bei einigen der Anaphylaxie ähnlichen Vergiftungen. (Über Anaphylaxie XXIX. Mitteilung.) Zeitschr. f. Immunitätsf. **14**, 371. 1912.
11. Sukiennikowa, Ein experimenteller Beitrag zur „Anaphylatoxin"-Frage. Zeitschr. f. Immunitätsf. **17**, 304. 1913.
12. Weil and Coca, The nature of Anti-Anaphylaxis. Zeitschr. f. Immunitätsf. **17**, 141. 1913.



Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild.

Von

Privatdozent Dr. **Walter Frey.**

(Aus der Kgl. medizinischen Klinik zu Königsberg [Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm].)

Mit 2 Textfiguren.

(Eingegangen am 14. August 1913.)

Die grundlegenden Arbeiten von Langley und H. Meyer über Anatomie und Physiologie des vegetativen Nervensystems waren der Ausgangspunkt einer großen Zahl von Publikationen, welche die dort gesammelten Erfahrungen auf das klinische Gebiet zu übertragen versuchten. Der Erfolg war verschieden. Die Vagotonie, der von Eppinger und Hess zuerst abgetrennte Symptomenkomplex, die erhöhte Empfindlichkeit des Individuums gegen vagotrope und die relative Unempfindlichkeit gegen sympathicotrope Reize, vermochte sich als einheitliches Krankheitsbild nicht allgemeine Anerkennung zu verschaffen. Experimentell lassen sich unter Anwendung von Adrenalin und der Stoffe aus der Cholingruppe wohl prinzipielle Unterschiede feststellen in der Reaktion des autonomen gegenüber derjenigen des sympathischen Systems. Die beiden Systeme besitzen beim Menschen aber offenbar zu wenig Selbständigkeit, um jedes für sich krankhaft verändert zu erscheinen bei Intaktheit der anderen Gruppe.

Unter Verzichtleistung auf eine scharfe Trennung lernte man aber immerhin eine Reihe von Symptomen zusammenfassen, welche ein gewisses Überwiegen der Erregbarkeit in dem einen System erkennen lassen, und damit ist die gute Idee von Eppinger und Hess für die klinische Forschung verwertbar geworden.

„Das Blut ist das Zentrum oder das Ziel aller Funktionen des vegetativen Systems", sagt Luciani in seinem Lehrbuch. So ist es verständlich, wenn man zunächst in der rein morphologischen Zusammensetzung des Blutes einen Anhaltspunkt zu gewinnen versuchte für die pathologische Systematik.

Die eosinophilen Zellen standen schon lange im Vordergrund des klinischen Interesses, seit Wernicke ihr Vorkommen bei asthmatischen Zuständen beschrieben hatte (vgl. Müller, Rieder, Heinecke und Deutschmann). Und die Eosinophilie, lokal und allgemein,

wurde bald die Grundlage dafür, daß man gewisse, scheinbar weit auseinanderliegende Symptomenkomplexe unter einheitliche Gesichtspunkte zusammenfaßte. Wir erinnern an den Begriff der exsudativen Diathese (Czerny), an die zahlreichen Beziehungen des asthmatischen Anfalles zu dem anaphylaktischen Shock (vgl. Schittenhelm und Weichardt). Abgesehen von den Veränderungen des Blutbildes bestehen auch manche Analogien in dem Verhalten des Darmes, der Haut, der Vasomotoren (Strümpell). Die wichtigsten Feststellungen schienen aber gemacht durch die Mitteilung von Neusser und später wieder durch Eppinger und Hess, Bertelli, Falta und Schweeger, daß Eosinophilie bei Kaninchen, Hunden und Menschen experimentell erzeugt werden kann durch Injektion von Pilocarpin. Damit erschienen alle die erwähnten Zustände als verschiedenartiger Ausdruck ein und derselben Störung, einer Erkrankung des autonomvegetativen Nervensystems.

Leider konnten nun aber die zuletzt erwähnten Mitteilungen der Kritik nicht standhalten. Pilocarpin, überhaupt die Stoffe der Cholingruppe, machen weder bei Hunden noch bei Menschen regelmäßige Eosinophilie; es geht das zweifellos aus den Arbeiten von Schlecht und Schwenker hervor. Und in gleichem Sinne fielen die Untersuchungen von Stäubli und Skorczewski und Wasserberg aus.

Hingegen waren alle Untersucher darin einig, daß Adrenalin die Zahl der eosinophilen Zellen herabsetzt; bei stärkeren Dosen kommt es zu Aneosinophilie (Schwenker, Bertelli).

Die einkernigen, basophilen Zellen des Blutes sind in ihrer Bedeutung auch noch keineswegs geklärt. Man hat in letzter Zeit auch hier versucht, die Zustände mit Lymphocytose in dem Schema des vegetativen Nervensystems irgendwie unterzubringen. Die „mononucleären" Zellen (Lymphocyten und große Mononucleäre) sollen nach Bertelli, Falta und Schweeger unter dem Einfluß des Adrenalins bei Mensch und Hund eine relative Verminderung erfahren, durch Pilocarpin hingegen vermehrt werden. Ähnlich äußern sich Schwenker und Schlecht: die Lymphocyten zeigen nach Adrenalininjektion beim Menschen eine „ausgesprochene Verminderung"; nach Injektion von 0,0006 g Adrenalin nehmen sie „nach kurzem Anstieg ab". Pilocarpin führt zu leichter Zunahme der großen Mononucleären. Die Lymphocytenwerte bleiben aber ziemlich konstant. Es stimmen diese letzteren Resultate mit Pilocarpin überein mit den Mitteilungen von Löwy und Richter, Harvey und Skorczewski und Wasserberg am Meerschweinchen. Abweichend von der allgemeinen Anschauung in bezug auf die einkernigen Zellen sind nur die Befunde von Gaisböck, welcher nach Adrenalininjektionen beim Menschen eine Vermehrung der mononucleären Formen findet



und zwar meist der großen, zu denen auch die Übergangsformen gezählt sind.

Die vorliegenden Arbeiten sind nicht gerade ermunternd für das weitere Verfolgen dieser Verhältnisse. Es lassen sich keine Gesetzmäßigkeiten daraus ableiten. Die Eosinophilen scheinen keine große Rolle zu spielen in der Pathologie des vegetativen Systems und die Untersuchungen über die einkernigen Zellen widersprechen sich vollständig.

Es haben uns klinische Beobachtungen nun darauf geführt, trotzdem die alte Frage wieder aufzurollen.

Die folgenden Versuche wurden an Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt.

Wir berichten erst über die Versuche mit sympathicotropen reizenden Giften (Adrenalin, Diuretin), dann weiterhin über Versuche mit Pilocarpin und Atropin und stellen zum Schluß den Einfluß fest, welchen die Milz auf das Zustandekommen der beobachteten Erscheinungen ausübt.

I. Sympathicotrope Gifte.

a) Adrenalin.

Wir gebrauchten stets das Präparat von Parke und Davis. Die Injektion erfolgte in allen Versuchen subcutan.

Das Blut wurde kurz vor der Injektion und zweimal nachher untersucht.

Bei der Auszählung der einzelnen Leukocytenformen hat man beim Meerschweinchen keine Schwierigkeiten; beim Kaninchen bezeichnen wir alle spezialgranulierten Zellen als „polymorph kernig", die großen und kleinen Lymphocyten als „Lymphocyten", Übergangsformen und große Mononucleäre als „Mononucleäre".

Von ausschlaggebender Bedeutung ist der Zeitpunkt, an welchem die Blutentnahmen erfolgen.

Kaninchen.

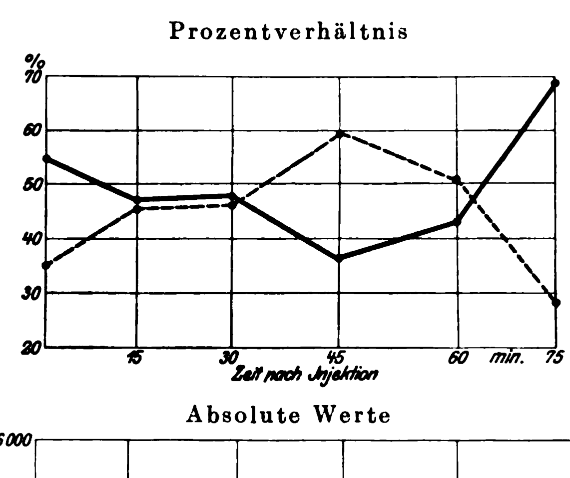
Tabelle I.

Datum	Nr.	Zeit	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Gr. Mononucleäre		Mastzellen		
				%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
13. V.	37	11^{20}	8700	43,5	3784	**48,0**	**4176**	6,0	522	2,5	217	1 mg Adrenalin 11^{35}
		11^{50}	8900	45,5	4049	50,0	4450	1,0	89	3,5	311	
		12^{05}	9800	45,7	4478	48,2	4723	1,0	98	5,0	490	
		12^{25}	9600	27,5	2640	**66,0**	**6336**	3,5	336	3,0	288	
16. V.	43	11^{10}	19600	60,0	11760	**33,0**	**6468**	1,0	196	6,0	1176	1 mg Adrenalin 11^{15}
		11^{45}	19200	37,5	7200	**58,0**	**11136**	0,5	96	4,0	768	
		12^{20}	23000	68,5	15755	26,5	6095	1,5	345	3,5	805	



Datum	Nr.	Zeit	Leuko-cyten	Polymorph-kernige		Lymphocyten		Gr. Mono-nucluäre		Mastzellen		
				%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
		4^{00}	17850	54,5	9728	**41,5**	**7407**	0	0	4,0	740	1 mg
13. VI.	58	4^{50}	16400	36,5	5986	**61,5**	**10086**	0	0	2,0	6400	Adrenalin
		5^{40}	19350	—	—	—	—	—	—	—	—	4^{15}
		11^{55}	14150	67,0	9480	**23,6**	**3339**	4,0	566	5,3	749	1 mg
14. VI.	60	12^{55}	14270	63,0	8990	**32,3**	**4609**	4,0	570	0,6	89	Adrenalin
		1^{35}	16950	68,0	11526	25,5	4322	3,5	593	3,0	508	12^{00}
		5^{25}	9100	52,7	4795	**35,5**	**3230**	4,5	409	8,0	728	
		5^{50}	11520	50,0	5776	40,0	4608	1,0	115	9,0	1036	1 mg
16. VI.	62	6^{10}	13500	51,0	6885	40,5	5467	0	0	8,5	1147	Adrenalin
		6^{35}	18650	37,6	7012	**50,0**	**9325**	1,6	298	10,6	1976	5^{33}
		7^{00}	17150	50,5	8660	40,0	6860	0	0	9,5	1629	

Wir haben der Übersichtlichkeit halber die Durchschnittswerte in ein Coordinatensystem eingetragen.



Absolute Werte

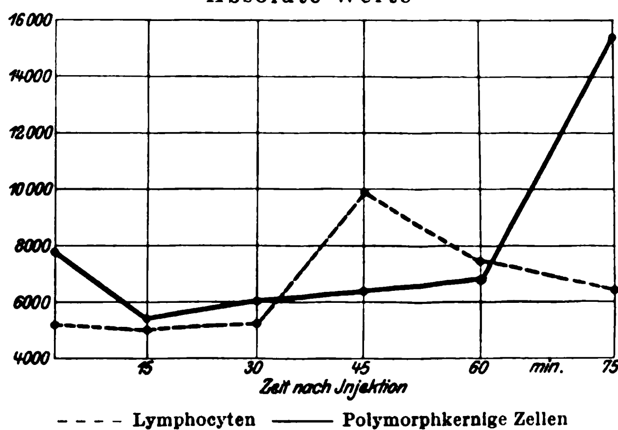


Fig. 1.

Die absoluten Werte lassen sich deshalb schlecht in eine Durchschnittskurve bringen, weil die Untersuchungen nicht immer zu derselben Zeit vorgenommen wurden und weil andererseits die Zahl der Leukocyten beim einzelnen Tier sehr verschieden ist. Sobald man aber jeden Versuch für sich einzeichnet, so erkennt man ohne weiteres zwei Phasen. Die erste Phase, welche etwa 45 Minuten dauert, besteht in deutlichem Anstieg der Lymphocyten, während die absoluten Werte der polymorph-kernigen Zellen meist fallen. Die zweite Phase, welche man bei der Blutentnahme später als 45 Minuten post injectionem erhält, ist im Gegenteil charakterisiert durch Abfall der Lymphocyten und Anstieg der polymorph-kernigen Zellen.

Die Durchschnittskurve der relativen und absoluten Zahlen bietet dementsprechend ein recht charakteristisches Bild. Die Linien kreuzen sich zweimal. Das erstemal 30 Minuten post injectionem; es beginnt hier der Anstieg der Lymphocyten; und ein zweites Mal nach 60 Minuten, dem Abfall der Lymphocyten und Anstieg der polymorphkernigen Zellen.

Daraus erklären sich ohne weiteres die verschiedenen Resultate, welche die einzelnen Untersucher bekommen. Wer kurze Zeit nach der Adrenalininjektion das Blut untersuchte, bekam eine Lymphocytose, der andere im Gegenteil eine Neutrophilie.

Meerschweinchen.

Die injizierte Dosis betrug stets 1 mg. Hier konnten aus technischen Gründen oft nur 2 Untersuchungen vorgenommen werden. Nach den Erfahrungen am Kaninchen waren wir darauf bedacht, die erste Phase nicht etwa zu übersehen. Die Nachuntersuchung erfolgte also nicht später als 30 Minuten post injectionem.

Tabelle II.

Datum	Nr.	Zeit	Leukocyten	Polymorph-kernige		Lymphocyten		Gr. Mononucleäre		Eosinophile		Mastzellen		
				%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
3. VI.	53	8^{50}	4200	21	882	**68,5**	**2877**	7,5	315	2,0	84	1,0	42	8^{55} inj.
		9^{20}	7450	7,5	558	**81,5**	**6071**	8,5	633	2,0	149	0,5	37	0,5 mg
		10^{45}	?	67,0	—	26,5	—	6,0	—	0	0	0,5	—	
4. VI.	54	12^{49}	8500	75,5	6417	**12**	**1020**	5,0	425	7,5	637	0	0	12^{52} inj.
		1^{10}	11300	42,6	4746	**51,6**	**5830**	3,3	372	3,0	339	0	0	0,5 mg
8. VI.	71	4^{40}	27280	46,8	12767	**24,8**	**6765**	1,8	491	26,4	7201	0,4	109	4^{43} inj.
		5^{15}	35100	26,0	9126	**57,0**	**20007**	0	0	16,0	5616	1	351	1,5 mg
10. VI.	76	6^{40}	12250	46,0	5635	**47,3**	**5794**	5,3	649	1,3	159	0	0	6^{43} inj.
		7^{05}	18600	32,5	6045	**66,0**	**12276**	0,5	93	1,0	186	0	0	0,5 mg

Es braucht keine Kurve, um die außerordentlich starke Reaktion zu erkennen. Das Verhältnis von Lymphocyten zu Neutrophilen ändert

sich vollständig. Es kommt in ganz eindeutiger Weise zum Anstieg der Lymphocytosen und Abfall der polymorphkernigen Zellen.

Auch hier beruhen die irrtümlichen Angaben, z. B. von Skorczewski und Wasserberg, darauf, daß die Autoren erst mehrere Stunden nach Einverleibung des Adrenalins untersuchten. Schwenker und Schlecht untersuchten 20 und 30 Minuten nach der Injektion. Die Zahlen sind in den mitgeteilten Tabellen nicht enthalten; die Autoren sprechen aber davon, die „Mononucleären" hätten bei Injektion größerer Dosen eine deutliche Zunahme erfahren. Bei Bertelli, Falta und Schweeger ist die genaue Zeit der Voruntersuchung nicht angegeben; die Nachuntersuchung erfolgte erst einige Stunden nach der Injektion.

Wir glauben den Nachweis geleistet zu haben, daß Adrenalininjektion beim Kaninchen und Meerschweinchen unmittelbar gefolgt ist von einem beträchtlichen Anstieg der Lymphocyten.

b) Diuretin.

Wie Diuretin bei Glykosurieversuchen gebraucht worden ist als zentrales Reizmittel des sympathischen Nervensystems (Miculicich), so untersuchten wir nun auch seine Wirkung auf die Zusammensetzung des Blutes. Wie Adrenalin, so konnte auch Diuretin Lymphocytose bedingen.

Die Versuche wurden nur an Kaninchen ausgeführt. Wir verwendeten stets eine 25proz. Lösung bei subcutaner Injektion.

Tabelle III.

Datum	Nr.	Zeit	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Gr. Mononucleäre		Mastzellen		
				%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
13. V.	38	5^{30}	9540	52,5	4908	**40,5**	**3863**	4,0	381	3,0	286	5^{45} inj.
		6^{05}	11740	36,5	4285	**61,5**	**7220**	1,0	117	1,0	117	0,5 g
		7^{30}	13160	59,0	7764	**31,0**	**4079**	5,0	65	5,0	658	Diuretin
5. VI.	55	12^{30}	20340	36,5	7424	**59,5**	**12102**	0	0	4,0	813	1^{10} inj.
		1^{35}	34200	25,0	8550	**74,0**	**15308**	0	0	1,0	342	0,5 g
		2^{00}	20750	48,5	10063	**49,5**	**10271**	0	0	2,0	415	Diuretin

Die erhaltenen Ausschläge haben unsere Erwartung bestätigt.

Es kommt nach subcutaner Injektion von Diuretin beim Kaninchen ganz regelmäßig erst zu Lymphocytose und später zu starkem Abfall der Lymphocyten mit relativer polymorphkerniger Leukocytose.

II. Vagotrope Gifte.

a) Pilocarpin.

Die so beliebte und in mancher Hinsicht gewiß auch zutreffende Annahme eines Antagonismus zwischen sympathischem und autonomem



System war der leitende Gedanke nicht nur für Bertelli, Falta und Schweeger, sondern wohl auch der Untersuchungen von Skorczewski und Wasserberg. Das Resultat der Versuche von Skorczewski und Wasserberg ist eine Gegenüberstellung von granulierten Leukocyten und Lymphocyten. Neutrophilie ist die Folge von Sympathicusreizung, Lymphocytose diejenige von Erregung des autonomen Systems. Bertelli, Falta und Schweeger gruppieren ähnlich, nur halten sie die Eosinophilie für den Ausdruck der Vagusreizung.

Unsere Versuchsergebnisse scheinen wieder eine neue Einteilung zu verlangen. Denn der sympathischen Lymphocytose sollte wohl eine autonome Neutrophilie entsprechen.

Die bisher vorgenommenen Versuche mit Pilocarpin lassen darin eine gewisse Einheitlichkeit erkennen, daß stets ein Anstieg der Lymphocyten gefunden wurde. Eigentlich ablehnend verhalten sich nur Schwenker und Schlecht; sie sahen beim Hund bei Injektion von 2—3 mg Pilocarpin subcutan nach 15—30 Minuten eine Vermehrung der Neutrophilen, eine leichte Zunahme der Mononucleären; die Lymphocyten hielten sich ziemlich konstant. Bei Versuchen am Meerschweinchen fehlen die entsprechenden Zahlen in den Tabellen und 6 Stunden nach der Injektion (0,01 g subcutan) tritt eine Hyperleukocytose mit starker Vermehrung der Neutrophilen und Abnahme der Lymphocyten ein. Die Autoren hatten wesentlich das Verhalten der eosinophilen Zellen im Auge.

Die hier mitzuteilenden Versuche beziehen sich auf Kaninchen.

Tabelle IV.

Datum	Nr.	Zeit	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Gr. Mononucleäre		Mastzellen		
				%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
21. V.	46	8^{10}	9000	36,6	3294	54,6	4914	0	0	8,6	774	8^{35} 1 mg Pilocarpin subcutan
		8^{55}	8940	36,0	3218	53	4738	0	0	11,0	983	
		9^{55}	13340	43,3	5758	43,3	5758	0	0	13,3	1778	
26. V.	51	5^{40}	11250	62,0	6975	31,6	3555	0	0	6,3	678	5^{45} 5 mg subcutan
		6^{05}	17600	60,6	6265	35,6	6265	0	0	3,6	633	
		6^{40}	21600	59,5	12852	35,0	7560	0	0	5,5	1188	
27. VII.	94	11^{40}	16930	26,5	4486	**64,5**	**10919**	3,0	507	6,0	1015	11^{45} 2 mg intravenös
		11^{55}	24120	20,0	4824	**78,0**	**18813**	0,5	120	1,5	361	
27. VII.	95	12^{30}	12500	34,5	4312	**54,0**	**6750**	2,0	250	9,5	1187	12^{35} 2 mg intravenös
		12^{50}	18100	22,0	3982	**68,5**	**12398**	1,5	271	8,0	1448	

Die Tabelle ist dadurch interessant, als sich sehr deutlich abhebt, von welcher Wichtigkeit es ist, wieviel und wie man injiziert. Die kleine Dosis

von 1 mg hatte innerhalb der ersten 20 Minuten gar keinen Effekt; nach 80 Minuten kommt es zu einer geringen neutrophilen Leukocytose. Die subcutane Injektion von 5 mg bewirkte hingegen in der ersten Periode schon eine Verdoppelung der Lymphocytenwerte, und bei den zwei letzten Versuchen mit intravenöser Injektion bekommt man eine sehr starke Lymphocytose. Damit ist auch wieder der Schlüssel gefunden für die Erklärung der gegensätzlichen Befunde bei den einzelnen Autoren. Es handelt sich nicht um Irrtümer, sondern um Befunde, die wegen der besonderen Art der eingehaltenen Versuchsbedingungen nicht miteinander vergleichbar sind. Es ist sehr wahrscheinlich, daß Schwenker und Schlecht bei intravenöser Injektion auch entsprechende Ausschläge bekommen hatten. Harvey hat die Lymphocytose bei Hunden in einwandfreier Weise nachgewiesen. Nach Roux bekommt man nach Pilocarpininjektion eine starke Vermehrung der Lymphocyten im Ductus thoracicus.

Wir unterließen es, dieselben Versuche auch am Meerschweinchen vorzunehmen; hier macht nach Skorczewski und Wasserberg schon die subcutane Injektion von 5—10 mg Pilocarpin nach $^1/_2$ Stunde konstant beträchtliche Lymphocytose.

b) Atropin.

Wir verzichten darauf, hier unsere 4 Versuche wiederzugeben, welche wir an Kaninchen mit subcutaner Injektion von $^1/_2$—1 mg Atropin. sulfur. vorgenommen haben. Denn das Resultat ist in keiner Richtung mit Sicherheit zu verwerten. Die Lymphocyten fallen meist in der ersten Periode, um nach 30 Minuten wieder anzusteigen. Die polymorphen Zellen lassen eher zuerst einen Anstieg erkennen und später den Abfall. Dementsprechend kommt es nach 30 Minuten stets zu einer mehr oder weniger starken relativen Neutrophilie. Die Ausschläge sind aber nicht sehr groß; es hat das wohl seinen Grund in der raschen Zerstörung des Atropins in dem Kaninchenorganismus (Fickwirth und Heffler). Ähnlich verhalten sich die Zahlen in den Untersuchungen von Skorczewski und Wasserberg und Bertelli, Falta und Schweeger.

Pilocarpin führt also bei geeigneter Versuchsanordnung stets sofort nach seiner Injektion zu starker Lymphocytose. Atropin ist bei subcutaner Einverleibung am Kaninchen nahezu wirkungslos.

III.

Die Lymphocyten des Blutes sind unter normalen Verhältnissen der mobil gewordene Teil der lymphocytären Elemente, welche in dem



ganzen lymphatischen Gewebe deponiert sind, vornehmlich Milz- und Lymphdrüsen.

Die Art der Reaktion, wie sie unter den von uns beobachteten Bedingungen zustande kommt, spricht ohne weiteres gegen eine Neubildung lymphocytärer Elemente. Die Zahl der Zellen erscheint besonders nach intravenöser Einverleibung der Substanzen nach wenigen Minuten schon sehr stark vermehrt und fällt oft ebenso rasch wieder ab. Es muß sich um eine mechanische Mobilisierung handeln; es muß durch Adrenalin wie Pilocarpin ein Depot von Lymphocyten angegriffen werden, eine Ansicht, welche schon Pappenheim für das Zustandekommen „neurogener" Leukocytosen geäußert hat.

Die Milz ist das hauptsächlich Lymphocyten bildende Organ. Wenn die experimentelle Lymphocytose eine Milzreaktion ist, so war zu erwarten, daß sie nach Exstirpation des Organs ausbleibt.

1. Versuche an milzexstirpierten Kaninchen.

Tabelle V. Adrenalin.

Datum	Nr.	Zeit	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Gr. Mononucleäre		Mastzellen		
				%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
11. VI.	56	5^{40}	21850	66,5	14530	31,0	6773	2,5	545	0	0	5^{50} 1 mg Adrenalin subc.
		6^{20}	21900	64,0	14016	34,0	7446	2,0	438	0	0	
12. VI.	57	9^{20}	24250	54,0	13095	41,0	9942	0	0	5,0	1212	9^{25} 1 mg Adrenalin subc.
		10^{15}	39400	62,0	24428	35,0	13790	0	0	3,0	1182	
18. VI.	63	5^{35}	13550	60,5	8197	34,5	4674	0,5	67	4,5	609	5^{40} 1 mg Adrenalin subc.
		6^{03}	13650	60,5	8258	35,5	4845	1,5	204	2,5	341	
		6^{25}	13850	55,0	7617	37,0	5124	2,2	304	5,7	789	
		6^{45}	14200	69,0	9798	25,5	3621	1,5	213	4,0	568	
		8^{00}	18700	71,0	13277	24,0	4488	1,0	187	4,0	748	
25. VI.	67	7^{10}	16800	63,3	10634	24,6	4132	2,0	336	10,0	1680	7^{15} 1 mg Adrenalin subc.
		7^{53}	16400	53,5	8774	29,0	4756	4,0	656	13,5	2214	
		8^{00}	17000	—	—	—	—	—	—	—	—	
		8^{32}	17850	57,0	10174	29,5	5265	2,0	357	11,5	1981	
		8^{45}	14100	59,0	8319	25,5	3595	1,5	211	14	1974	
8. VII.	70	4^{15}	17050	47,0	8013	45,5	7757	0,5	85	7,0	1193	4^{30} 1 mg Adrenalin subc.
		5^{35}	17600	29,0	8624	42,0	7392	1,5	264	7,5	1320	
		6^{05}	20500	59,5	12197	30,0	6150	0,5	102	10,0	2050	
10. VII.	74	1^{10}	10750	33,5	3601	57,5	6181	1,5	161	7,5	806	1^{20} 1 mg Adrenalin subc.
		1^{38}	?	28,5	—	61,5	—	—	—	10,0	—	
		2^{15}	11520	38,5	4435	53,0	6105	0	0	8,5	979	
		3^{15}	13650	53,5	7302	37,5	5118	1,5	154	7,5	1023	

Die Resultate werden deutlicher, wenn man sie wie bei den normalen Tieren in ein Koordinatensystem einträgt.

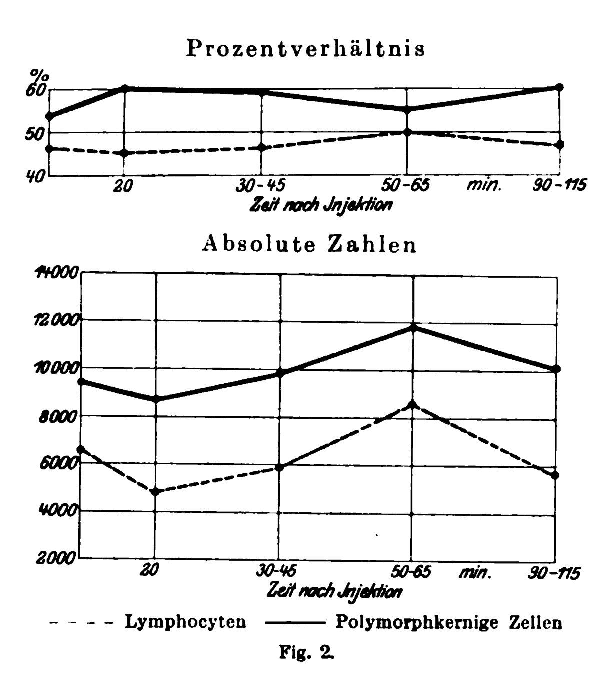


Fig. 2.

Die durchschnittlichen Zahlen zeigen gewisse Schwankungen, im Gegensatz zu den Normalversuchen mit Adrenalin (vgl. Fig. 1) für die polymorphkernigen Zellen wie für die Lymphocyten aber in ganz gleichmäßiger Weise. Die Lymphocytose fehlt.

Tabelle VI. Diuretin.

Datum	Nr.	Zeit	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Gr. Mononucleäre		Mastzellen		
				%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
9. VII.	72	6^{40}	15900	52,0	8268	34,3	5453	1,3	206	12,3	1955	0,5 mg
		7^{20}	14800	51,5	7622	37,0	5476	0	0	11,5	1702	Diuretin,
		8^{05}	24300	57,0	13851	31,0	7533	1,0	243	11,0	2673	subc. 6^{45}
12. VII.	77	5^{10}	13700	39,5	5411	52,0	7124	1,0	137	7,5	1027	0,5 mg
		5^{50}	13600	41,0	5576	49,0	6664	0,5	54	9,5	1278	Diuretin,
		6^{50}	15500	69,5	10772	26,0	4030	0,5	77	4,0	620	subc. 5^{22}

Auch nach Diuretininjektion bekommt man beim milzlosen Tier keine Lymphocytose mehr. Die zweite Phase, die „Nachschwankung", ist aber wieder kenntlich durch die einsetzende polymorphkernige Leukocytose.



2. Versuche am entmilzten Meerschweinchen.

Tabelle VII.

Datum	Nr.	Zeit	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Gr. Mononucleäre		Mastzellen		
				%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
12. VI.	78	6^{10}	13660	67,0	9152	**27,5**	**3756**	4,5	614	1,0	136	0,5 mg Adrenalin, subc. 6^{15}
		6^{35}	22000	46,0	10120	**52,0**	**11440**	2,0	440	0	0	
16 VII.	79	6^{45}	11050	71,5	7900	**27,0**	**2983**	1,5	165	0	0	0,5 mg Adrenalin subc. 6^{55}
		7^{10}	18200	41,3	7516	**53,3**	**9700**	5,3	964	0	0	

Merkwürdigerweise verhält sich das milzlose Meerschweinchen anders als das Kaninchen. Die Lymphocytose kommt nach Adrenalininjektion in gleicher Weise zustande wie beim normalen Tier. Die Lymphocytose ist bei diesem Tier also keine Milzreaktion. Es wird wohl vor allem die Funktion der Leber zur Erklärung dieser Erscheinung in Betracht zu ziehen sein.

Harvey teilte schon 1906 mit, daß Pilocarpin bei der Katze Lymphocytose hervorruft; sobald er aber die Milzgefäße unterband, blieb die Reaktion aus.

Ergebnisse.

1. Adrenalin und Diuretin sowohl wie Pilocarpin bewirken beim Kaninchen und Meerschweinchen unter geeigneten Versuchsbedingungen einen raschen Anstieg der Lymphocyten des Blutes.

2. Die Lymphocytose bleibt beim Kaninchen aus, sobald man die Milz exstirpiert. Das Meerschweinchen reagiert auf Adrenalin auch nach der Entfernung des Organs in normaler Weise.

3. Die experimentell erzeugte Lymphocytose ist beim Kaninchen (und bei der Katze [Harvey]) die Folge einer Einwirkung der verwendeten sympathico- und vagotropen Substanzen auf die glatte Muskulatur der Milz.

In der allerdings sehr kurzen Arbeit von Harvey sind alle die wesentlichen Daten für diese Anschauungen schon enthalten. Harvey wies bei der Katze nach, daß die Pilocarpinlymphocytose eine Milzreaktion ist. Sie mußte durch Reizung der glatten Muskulatur zustande kommen, denn Muscarin (alkoholischer Extrakt) und $BaCl_2$ hatten denselben Effekt. Außer diesen Substanzen erwähnt der Autor aber auch Adrenalin, welches wie Pilocarpin Lymphocytose hervorruft.



Damit ist der Antagonismus zwischen sympathischem und autonomem vegetativem System in bezug auf die Leukocyten des Blutes erledigt. Man braucht auch die Annahme einer Chemotaxis nicht. Der zu beobachtende Effekt ist in einfacher, eindeutiger Weise zu erklären durch eine mechanische Mobilisierung von lymphoiden Zellen in der Milz.

Literaturverzeichnis.

Bertelli, Falta und Schweeger, Über die Wechselwirkung von Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Medizin **71**, 23. 1910.

Eppinger und Heß, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. klin. Medizin **67** und **68**. 1909. Mitt. I—III. Die Vagotonie 1909.

Fickwirth und Heffter, Atropinresistenz des Kaninchens. Biochem. Zeitschr. **40**, 48. 1912.

Gaisböck, Zur Thermakodynamik und therapeutischen Verwendung der Adrenalinwirkung. Therap. Monatshefte **26**, 573. 1912.

Harvey, Experimentelle Lymphocytose. Journ. of Physiol. **35**, 115. 1906.

Heinecke und Deutschmann, Über das Verhalten des Blutbilds beim asthmatischen Anfall. Münch. med. Wochenschr. **53**, 797. 1906.

Löwy u. Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 21.

Miculicich, Über Glykosuriehemmung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 128 u. 133. 1912.

Müller und Rieder, Über das Vorkommen und die klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen (Ehrlich) im zirkulierenden Blute des Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Med. **48**, 96. 1891.

Neusser, Klinisch-hämatologische Mitteilungen. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 3 u. 4.

Pappenheim, Unsere derzeitigen Kenntnisse und Vorstellungen von der Morphologie, Genese, Histogenese und diagnostischen Bedeutung der Leukocyten. Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk. **8**, 183. 1911.

Schittenhelm und Weichardt, Deutsche med. Wochenschr. 1911.

Schlecht, Über die Einwirkung von Seruminjektionen auf die eosinophilen und Mastzellen des menschlichen und tierischen Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. **98**, 308. 1910. — Über experimentelle Eosinophilie. Kongr. inn. Med. 1910. — Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Injektion artfremden Eiweißes und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 137. 1912. — Über lokale Eosinophilie beim anaphylaktischen Versuch. Kongr. f. innere Medizin 1912.

— und Schwenker, Über lokale Eosinophilie in der Lunge anaphylaktischer Meerschweinchen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **68**. 1912.

Schwenker und Schlecht, Über den Einfluß sympathico- und autonomotroper Substanzen auf die eosinophilen Zellen. Zeitschr. klin. Medizin **76**, **77**. 1912.

Skorczewski und Wasserberg, Besteht ein Zusammenhang zwischen der Reizung des Nerv. vagus und des Nerv. sympathicus einerseits und der unter der Wirkung spezifischer Gifte veränderten Zusammensetzung des Blutes andererseits? Zeitschr. experimenteller Pathol. u. Thermokol. **10**, 330. 1912.

Stäubli, Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Ergebn. innerer Med. u. Kinderheilk. **6**, 192. 1910.

Strümpell, Über das Asthma bronchiale und seine Beziehungen zur sog. exsudativen Diathese. Deutsche med. Klinik 1910, Nr. 23, 889.



Adrenalin zur funktionellen Diagnostik der Milz? Untersuchungen an klinischem Material.

Von

Privatdozent Dr. **Walter Frey** und cand. med. **S. Lury.**

(Aus der Kgl. medizinischen Klinik Königsberg [Direktor: Prof. A. Schittenhelm].)

Mit 3 Textfiguren.

(Eingegangen am 14. August 1913.)

Die Ergebnisse der experimentellen Arbeit von Frey über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild (diese Ztschr. 2, 38, 1913) konnten für die Klinik insofern von Interesse sein, als sich die Möglichkeit darbot, durch Injektion von Adrenalin oder Pilocarpin und darauffolgende Untersuchung des Blutes Aufschluß zu bekommen über die Zusammensetzung des Milzgewebes.

Beide Stoffe bewirken ein rasches Ansteigen der relativen und absoluten Lymphocytenwerte im Blut. Diese Lymphocytose ist zum großen Teil nicht abhängig von dem Zustand der Lymphdrüsen, sondern sie ist — wenigstens beim Kaninchen — eine Milzreaktion. Es gelang, den Nachweis dafür zu leisten durch Exstirpation der Milz. Die sonst ganz konstant zu beobachtende Reaktion bleibt dann aus. Harvey hat diese Erscheinung für das Pilocarpin bei Unterbindung der Milzgefäße schon 1906 beschrieben.

Der feinere Mechanismus, welcher dieser akut auftretenden Lymphocytose zugrunde liegt, erklärt sich ohne weiteres aus den anatomischen und physiologischen Beziehungen, welche zwischen vegetativem Nervensystem und der Milz bestehen. Die Innervation der Milz geschieht durch Fasern aus dem linken Nervus splanchnicus aus dem Plexus solaris. Die Fasern versorgen die glatten Muskeln, vor allem der Kapsel und der Trabekel, aber auch der Milzgefäße. Elektrische Reizung der peripheren Fasern selbst wie auch der zugehörigen höher gelegenen Zentren in der Medulla oblongata führt zu Kontraktion der Milz, was onkometrisch leicht festzustellen ist (Luciani). Dementsprechend wird auch der periphere und zentrale Reiz, welchen Adrenalin und Pilocarpin resp. Diuretin auf die glatten Muskeln ausüben, sich in einer Zusammenziehung der Milz äußern; man könnte auch hier vom „Ausdrücken eines Schwammes“ sprechen.



Der Inhalt der Milz besteht aus Pulpa und Trabekeln; die Trabekel bilden das Stützwerk, die Pulpa ist der Ort, an welchem sich die spezifischen Leistungen des Organes abspielen. Dieselben betreffen bei Menschen in erster Linie die Bildung der Lymphocyten und Leukocyten, in zweiter Linie die Zerstörung roter und weißer Blutkörperchen. Der Beweis für die Existenz dieser Funktion liegt darin, daß die Milzvene bedeutend mehr Leukocyten enthält als die zuführende Arterie und andererseits darin, daß sich in der Milz gewöhnlich der Vorgang des Blutzerfalls mikroskopisch feststellen läßt durch die Anwesenheit von Blutpigment, zerfallenden Leukocyten und dem Vorkommen zahlreicher phagocytärer Elemente.

Von den beiden hauptsächlichen physiologischen Leistungen der Mile wird die leukocytenbildende Eigenschaft unter der Wirkung der beiden Gifte besonders demonstrabel. Die experimentelle Lymphocytose entspricht den Versuchen von Roux, bei welchen ein starker Anstieg der Zahl der Zellen im Ductus thoracicus nach Injektion von Pilocarpin nachgewiesen werden konnte. Und zwar besteht das herausgeworfene Material wesentlich aus Lymphocyten, weil die Milz in seinen malpiphischen Körperchen einen großen Vorrat an Lymphocyten beherbergt, und weil andererseits die Leukocyten zerstörende Kraft der Milz sich wesentlich gegen die polynucleären Zellen richtet. Nach Roux sind es auch die Lymphocyten, welche den Zellgehalt im Ductus thoracicus vermehrt erscheinen lassen.

Es war unter diesen Voraussetzungen sehr naheliegend, die Wirkung der autonomo- und sympathicotropen Gifte auch beim Menschen zu studieren. Dies um so mehr, als die Milz diagnostisch bis jetzt wenig angreifbar erschien. Man konnte erwarten, daß je nach dem Gehalt, je nach der histologischen Beschaffenheit der Milz sich das Blutbild in entsprechender Weise verändern würde.

Versuche.

I. Pilocarpin, Atropin.

Bertelli, Falta und Schweeger beobachteten bekanntlich nach Pilocarpininjektion beim Menschen eine Vermehrung der eosinophilen Zellen. Aus der fraglichen Tabelle geht hervor, daß sie von 7% auf 11,5% anstiegen (1 Stunde nach 1 mg Pilocarpin), absolut von 224 auf 377. Die Lymphocytenwerte zeigen keine deutlichen Schwankungen, Hyperleukocytose fehlt. In den Versuchen von Skorczewski und Wasserberg reagierte 1 Fall mit einem Anstieg der Lymphocyten von 17% auf 24%. Andere 4 Fälle blieben unbeeinflußt.

Mit Atropin bekamen Skorczewski und Wasserberg relative polymorphkernige Leukocytose. Bertelli, Falta und Schweeger konnten keine Veränderungen feststellen.



Tab. I. Versuche mit Pilocarpin.

Arteriosklerose.

	Leukocyten	Polymorphkernig abs.	Polymorphkernig %	Lymphocyten abs.	Lymphocyten %	Große Mononucleäre abs.	Große Mononucleäre %	Eosinophile abs.	Eosinophile %	Mastzellen abs.	Mastzellen %
I. Vor der Injektion 0,01 Pilocarpin subc. 5^{30}	7800	3822	49,0	3237	41,5	546	7,0	156	2,0	39	0,5
II. 6^{30}	7130	3279	46,0	3636	51,0	86	1,5	71	1,0	35	0,5
III. 8^{10}	6720	3360	50,0	2849	42,4	295	4,4	134	2,0	70	1,2
Obstipation.											
I. Vor der Injektion 0,01 Pilocarpin subc. 5^{30}	8120	4709	58,0	2395	29,5	649	8,0	365	4,5	0	0
II. 6^{00}	8080	4928	61	2302	28,5	565	7	282	3,5	0	0
III. 7^{15}	6700	3316	49,5	2479	37,0	335	5,0	502	7,5	67	1,0

Die Zahlen zeigen keine nennenswerten Schwankungen. Es fehlt eine Hyperkukocytose; die eosinophilen Zellen scheinen kaum beeinflußt, denn Differenzen von 3% liegen innerhalb der Fehlergrenzen. Die Lymphocyten bleiben in ihren absoluten Werten unverändert.

Tabelle II. Versuche mit Atropin.

Emphysem.

	Leukocyten	Polymorphkernig abs.	Polymorphkernig %	Lymphocyten abs.	Lymphocyten %	Große Mononucleäre abs.	Große Mononucleäre %	Eosinophile abs.	Eosinophile %	Mastzellen abs.	Mastzellen %
I. Vor der Injektion 1mg Atropin subc. 11^{22}	5850	2925	50	2476	42	263	4,5	117	2,0	58	1,0
II. 11^{58}	4730	2412	51,0	1915	40,5	212	4,5	141	3,0	47	1,0
III. 12^{20}	5100	2448	48,0	2295	45,0	255	5,0	102	2,0	0	0
Hemiplegie.											
I. Vor der Injektion 1mg Atropin subc. 10^{15}	4650	2487	53,5	1581	34	441	9,5	116	2,5	23	0,5
II. 12^{10}	5080	2829	55,7	1645	32,3	482	9,5	86	1,7	35	0,7

Wir können auch hier keine Beeinflussung des Blutbildes erkennen.

Das negative Resultat, welches wir hier beim milzgesunden Menschen zu verzeichnen hatten, stimmt in einem gewissen Sinne überein mit den experimentellen Ergebnissen der Arbeit von Frey. Dort bekam man zwar nach subcutaner Einverleibung von Pilocarpin gewisse Schwankungen in den absoluten Werten der einzelnen Zellarten, das

Prozentverhältnis derselben änderte sich aber kaum. Die hochgradige Lymphocytose, welche das wesentliche Resultat der damaligen Versuche darstellt, stellte sich erst ein, als Pilocarpin intravenös verabfolgt wurde.

Es bleibt das Verhalten des Menschen bei intravenöser Injektion von Pilocarpin noch zu untersuchen übrig.

Wir unterließen weitere dahinzielende Versuche, weil uns für unsere Zwecke die Ausschläge genügten, welche man mit sympathischen Reizmitteln beim Menschen erhält.

II. Adrenalin.[1])

Alle Untersucher stimmen darin überein, daß Adrenalin Hyperleukocytose verursacht. Bertelli, Falta und Schweeger fanden dabei die polymorphkernigen Zellen vermehrt, die Zahl der mononucleären relativ herabgesetzt. Ähnlich äußern sich Skorczewski und Wasserberg. Gaisböck konnte im Gegenteil feststellen, daß die polymorphkernigen Elemente prozentual leicht vermindert erscheinen, während den Hauptanteil an der zustande kommenden Hyperleukocytose die mononucleären Formen haben, und zwar meist die großen, zu denen auch die Übergangsformen gezählt sind.

Bei allen den hier mitzuteilenden Versuchen hielten wir uns streng an ein bestimmtes Schema in bezug auf die Zeit der Injektion und die Vornahme der einzelnen Blutuntersuchungen. Es wurde sogleich nach der ersten Blutentnahme injiziert; die zweite Entnahme erfolgte nicht später als 30 Minuten post injektionem, die dritte nach etwa 1 Stunde. Die genaueren Zahlen sind aus den Tabellen ersichtlich.

In den meisten Versuchen wurde noch in den angegebenen Intervallen Blutdruck, Pulszahl und Temperatur bestimmt.

Es wurde stets 1 mg Adrenalin subcutan verabreicht.

1. Normale Verhältnisse.

Tabelle III.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Große Mononucleäre und Übergangszellen		
							%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
Schierr,		4^{15}	36,5°	85	130	4200	50	2100	**44**	**1848**	3	126	0	0	3	126	**1 mg**
Arterio-	25	4^{52}	36,4°	100	175	12650	33 1/3	4216	**62 2/3**	**7928**	1	126	2/3	85	2 1/3	295	**Adrenalin**
sklerose		5^{32}	36,6°	105	150	3850	49	1886	**49 1/2**	**1905**	0,5	21	0	0	1	38	**subc. 4^{22}**

[1]) Diuretin hat sich in den Dosen von 0,1—0,5 g bei subcutaner Einverleibung beim Normalen als wirkungslos erwiesen.



	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige %	Polymorphkernige abs.	Lymphocyten %	Lymphocyten abs.	Eosinophile %	Eosinophile abs.	Mastzellen %	Mastzellen abs.	Große Mononucleäre und Übergangszellen %	Große Mononucleäre und Übergangszellen abs.	
Potzina,		4^{10}	36,4°	65	100	5350	60	3210	**$30^{1}/_{3}$**	**1622**	$4^{2}/_{3}$	252	$^{1}/_{3}$	17	$4^{2}/_{3}$	249	1 mg
Diabetes	26	4^{40}	36,7°	70	120	12300	$43^{1}/_{3}$	5330	**46**	**5658**	3	369	$^{2}/_{3}$	82	7	861	Adrenalin
mellitus		5^{10}	37,1°	72	105	8000	$61^{1}/_{3}$	4906	**30**	**2400**	$2^{2}/_{3}$	214	$^{1}/_{3}$	27	$5^{2}/_{3}$	453	subc. 4^{16}
Teppowski,		8^{30}	36,2°	88	132	8300	60,5	5022	**30**	**2490**	6	498	1	83	2,5	207	1 mg
Amyotroph.	31	9^{30}	36,5°	130	130	11640	50	5820	**45**	**5238**	2,5	291	0,5	58	2	233	Adrenalin
Lateralskler.		10^{00}	36,6°	130	120	20400	75,5	15402	**23,5**	**4794**	0,5	102	0	0	0,5	102	subc. 8^{55}
Epstein,		5^{45}	—	—	—	15020	56,3	8426	**35**	**5257**	2,6	390	0	0	5	751	1 mg
Neuritis	32	7^{35}	—	—	—	20800	48,0	9984	**44**	**9152**	3	624	1	208	4	832	Adrenalin
		8^{05}	—	—	—	15800	45,0	7110	**48,6**	**7584**	2	316	1,4	221	3	474	subc. 7^{15}
Will,		4^{15}	36,8°	68	105	10900	$59^{2}/_{3}$	6504	**32**	**3488**	$5^{2}/_{3}$	617	0	0	$2^{2}/_{3}$	291	$^{1}/_{2}$ mg
Diabetes	33	5^{00}	36,7°	80	100	13100	$53^{2}/_{3}$	7030	**41**	**5371**	$3^{1}/_{3}$	437	$^{1}/_{3}$	44	$1^{2}/_{3}$	218	Adrenalin
insipidus		5^{40}	36,7°	70	110	14400	$60^{1}/_{3}$	8688	**$32^{2}/_{3}$**	**4704**	$5^{1}/_{3}$	768	0	0	$1^{2}/_{3}$	240	subc. 4^{40}
Kalannik,		3^{40}	36,4°	92	140	6350	63,0	4000	**31**	**1969**	2	127	0	0	4	254	1 mg
Abgelaufene	29	4^{19}	37,1°	120	155	16550	35,0	5793	**60**	**9930**	1,5	248	1,5	248	2	331	Adrenalin
Pleuritis		4^{59}	37,3°	118	135	11550	70,0	8085	**22,5**	**2600**	2,5	288	0	0	5	577	subc. 3^{59}
Uhlich,		4^{10}	36,5°	70	100	8250	59	4848	**$33^{1}/_{3}$**	**2750**	5	412	$^{2}/_{3}$	55	2	165	1 mg
Neurasthenie	1	4^{50}	37°	92	140	15150	$35^{2}/_{3}$	5404	**$56^{1}/_{3}$**	**8534**	$3^{2}/_{3}$	556	1	151	$3^{1}/_{3}$	505	Adrenalin
		5^{30}	37,2°	90	98	9550	68	6494	**$25^{1}/_{3}$**	**2419**	4	382	0	0	$2^{2}/_{3}$	255	subc. 4^{30}
Geruthis,		3^{45}	36,7°	75	75	5870	51	2994	**35**	**2055**	7	410	2	118	5	293	1 mg
Arthritis	6	4^{56}	36,8°	80	115	8000	35,5	2840	**50**	**4000**	5,5	440	0	0	9	720	Adrenalin
chronica		5^{39}	36,9°	85	90	6600	50,5	3333	**39**	**2574**	6	396	0	0	4,5	297	subc. 4^{36}
Schlowerg,		4^{35}	36,6°	72	100	7400	$55^{1}/_{3}$	4070	**$33^{1}/_{3}$**	**2467**	$3^{1}/_{3}$	247	$^{2}/_{3}$	49	$7^{2}/_{3}$	567	1 mg
Arterio-	7	5^{15}	36,3°	72	97	9850	39	3842	**51**	**5023**	$2^{1}/_{3}$	263	$1^{1}/_{3}$	131	6	291	Adrenalin
sklerose		5^{55}	36,8°	80	100	11850	40	4740	**56**	**6630**	$2^{1}/_{3}$	197	0	0	2	283	subc. 4^{55}
Kusau,		9^{30}	37,1°	90	100	6330	56	3545	**40**	**2532**	1	63	1	63	2	127	1 mg
Ascariden	11	10^{13}	37,3°	104	125	11100	41,5	4606	**51,5**	**5716**	2,5	278	0	0	4,5	500	Adrenalin
		10^{53}	37,3°	96	95	5900	61,5	3628	**35**	**2065**	2,5	148	0	0	1	159	subc. 9^{53}
Schubilla,		9^{20}	36,6°	68	100	4450	54	2403	**35**	**1558**	$9^{1}/_{3}$	416	$^{2}/_{3}$	29	1	44	1 mg
Hyperacidität	14	9^{57}	36,6°	80	135	11250	40	4500	**51**	**5738**	$5^{2}/_{3}$	637	0	0	$3^{1}/_{3}$	375	Adrenalin
		10^{37}	37,1°	95	110	9800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	subc. 9^{37}
Konrad,		10^{00}	36,4°	80	110	6650	62,5	4156	**17,0**	**1130**	6,5	432	0	0	14	932	1 mg
Poliomyelitis	15	10^{30}	36,9°	80	130	12250	46	5635	**47,5**	**5819**	2,6	318	0,3	37	3,6	441	Adrenalin
anterior		11^{00}	36,8°	80	125	11140	48,5	5403	**42**	**4678**	4,5	502	0	0	5	557	subc. 10^{15}

Der Blutdruck zeigt die bekannten Schwankungen; er erreicht gewöhnlich schon 5—10 Min. nach der Injektion sein Maximum, dann fällt der Druck rasch wieder ab, wurde also zur Zeit unserer Messungen nicht mehr auf seiner größten Höhe gefunden.

Die Pulsfrequenz erfährt meist eine gewisse Steigerung.

In dem Verhalten der Körpertemperatur sind keine größeren gesetzmäßigen Ausschläge festzustellen.

Die auftretenden Verschiebungen im Blutbild sind ganz gesetzmäßige. Man kann sich die Verhältnisse besonders gut veranschaulichen, wenn man die durchschnittlichen Werte in ein Koordinatensystem einträgt.

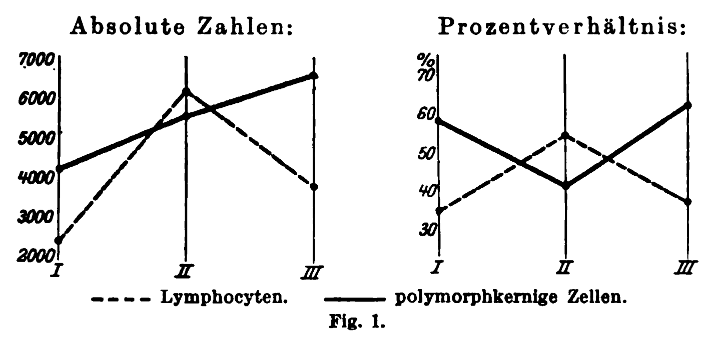


Fig. 1.

Die Kurve entspricht derjenigen, welche wir bei unseren Experimenten an Kaninchen und Meerschweinchen erhalten hatten.

Sie läßt 2 Phasen unterscheiden, eine erste, welche sich in einem besonders starken Anstieg der Lymphocytenwerte äußert. Die Kurven der prozentualen Zahlen kreuzen sich, es kommt zu relativer Lymphocytose von durchschnittlich 12%. Die zweite Phase bietet gerade das entgegengesetzte Bild; ein rascher Abfall der Lymphocyten, weiteres Ansteigen der absoluten Werte der polymorphkernigen Zellen bedingen eine beträchtliche relative polymorphkernige Leukocytose.

Durch diese Kurve werden die widersprechenden Befunde früherer Autoren erklärlich. Bertelli, Falta und Schweeger hatten in ihren Untersuchungen die erste Phase übersehen.

Damit war der nötige Kontakt geschaffen mit unsern experimentellen Ergebnissen, und wir hatten die Berechtigung, analog dem Verhalten der milzexstirpierten Kaninchen auch beim milzkranken Menschen von der Norm abweichende Resultate zu erwarten.

2. Carcinoma ventriculi.

Bei allen abdominellen Erkrankungen pflegt die Milz leicht in Mitleidenschaft gezogen zu werden, wenn sie entzündlicher Natur sind, wie auch als Folge von rein mechanischer Pfortaderstauung. Beide



Momente können bei metastasierenden Magencarcinomen mitspielen, und man findet bei diesen Affektionen keineswegs selten die Milz vergrößert.

Tabelle IV.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Große Mononucleäre und Übergangszellen		
							%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
Lemke, Ca ventricul.	2	3^{40}	36,7°	75	100	6050	$58^1/_3$	3529	35	2119	$1^1/_3$	80	$1^1/_3$	80	4	242	1 mg
		4^{07}	37°	90	125	11700	43	5031	$51^2/_3$	6045	1	117	$^2/_3$	78	$3^2/_3$	429	Adrenalin
		4^{47}	36,8°	78	105	9700	62	6014	33,5	3149	0,5	48	1	98	3	291	subc. 3^{47}
Neumann, Ca ventricul.	5	4^{10}	36,2°	73	115	6300	68,5	4115	22,5	1418	5	315	1	63	3	189	1 mg
		4^{43}	37,3°	85	155	15400	$42^1/_3$	6519	$49^1/_3$	7598	5	770	0	0	$3^1/_3$	513	Adrenalin
		5^{23}	37,3°	78	110	9150	63	5764	27	2470	$5^1/_3$	490	$1^2/_3$	152	3	274	subc. 4^{23}
Friedrich, Ca ventricul.	16	4^{15}	37°	75	100	8000	72,5	5800	21,5	1720	1,5	120	0	0	4,5	360	1 mg
		4^{40}	37,3°	96	125	20500	$59^2/_3$	12232	$36^2/_3$	7516	$1^1/_3$	274	$^1/_3$	68	2	410	Adrenalin
		5^{26}	37,4°	102	105	17350	$76^2/_3$	13302	21	3643	$^1/_3$	58	0	0	2	347	subc. 4^{26}
Schuhmann, Ca ventricul.	19	9^{15}	36,1°	80	95	13300	86	11438	13	1729	0	0	0	0	1	133	1 mg
		10^{55}	36,2°	90	118	15740	82,5	12985	10,5	1653	0,5	80	1	157	5,5	865	Adrenalin
		11^{30}	36,4°	84	108	17600	92,5	16280	5	880	0	0	0	0	2,5	440	subc. 10^{35}
Horn, Ca ventricul.	20	8^{20}	36,8°	76	120	5140	52,3	2688	41	2107	1,4	66	0,3	22	5	257	1 mg
		9^{00}	37,1°	100	117	5900	33,4	1964	50	2950	2	118	0,6	42	14	826	Adrenalin
		9^{30}	37°	100	106	10520	79,6	8373	15,8	1641	1,3	159	0	0	3,3	347	subc. 8^{30}
Schuhmann Ca ventricul.	21	4^{20}	—	95	103	9310	$69^1/_3$	6454	27	2515	1	93	0	0	$2^2/_3$	248	1 mg
		5^{28}	—	112	130	16400	$62^1/_3$	10222	32	5248	$^2/_3$	110	$^1/_3$	55	$4^2/_3$	765	Agrenalin subc. 4^{08}

Die mitgeteilten Zahlen geben in der ersten Phase der Adrenalinwirkung ein durchaus einheitliches Bild; sie entsprechen ziemlich der Norm, nur sind die absoluten Werte in ihren Ausschlägen oft größer. Die zweite Periode zeigt stets den starken Abfall der Lymphocytosen; die polymorphkernigen Elemente steigen an oder fallen ab, stets resultiert aber eine ausgesprochene relative polymorphkernige Leukocytose.

3. Akuter Milztumor bei Typhus abdominalis.

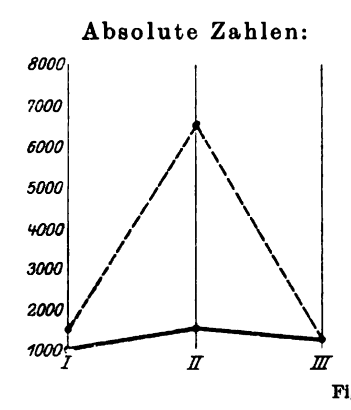
Der charakteristische Einfluß des Typhusgiftes auf die Leukocyten des Blutes mußte bei unserer Versuchsanordnung besonders instruktive Ausschläge geben. Die Leukopenie mit relativer Lymphocytose, das Verschwinden der eosinophilen Zellen kann als negative Chemotaxis bezeichnet werden. Mit ebenso großer Berechtigung kann man aber

eine elektive vermehrte Zerstörung dieser Zellen annehmen, welche sich zum großen Teil in der hyperämischen Milz abspielen wird.

Tabelle V.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Große Mononucleäre und Übergangszellen		
							%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
Hans,		4^{00}	—	—	—	2800	42	**1176**	57	**1596**	0	0	0	0	1	28	1 mg
Typhus	12	4^{25}	—	—	—	8200	$23^1/_3$	**1914**	$76^2/_3$	**6286**	0	0	0	0	0	0	**Adrenalin**
abdominalis		5^{05}	—	—	—	3400	51	**1734**	49	**1666**	0	0	0	0	0	0	subc. 4^{05}

Die Kurve zeigt eine Konfiguration, welche von der Norm in typischer Weise abweicht.



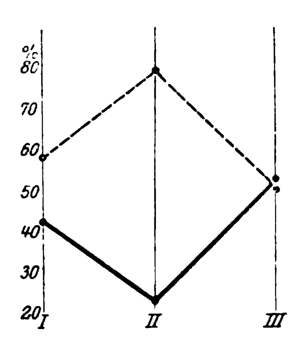


Fig. 2.

Die Leukocytose verdankt ihren Entstehung fast ausschließlich dem starken Anstieg der Lymphocyten, die absoluten Zahlen der polymorphkernigen Zellen ändern sich kaum. Der Bestand der Typhusmilz an gelapptkernigen Elementen scheint abnorm gering zu sein.

4. Anämie.

Bei dem pathologischen Blutzerfall spielt die Milz eine große Rolle. Wir erinnern an den Begriff des „spodogenen Milztumors". Es könnte unter der Adrenalinwirkung zu einer Überschwemmung des Blutes mit degenerativen Zellformen kommen, unter Umständen auch von kernhaltigen roten Blutkörperchen, den Zeichen der Blutregeneration.

Tabelle VI.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Große Mononucleäre und Übergangszellen		
							%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
Schulz,		4^{12}	37,3°	65	80	4550	$62^{1}/_{3}$	2836	37	1684	$^{1}/_{3}$	15	0	0	$^{1}/_{3}$	15	1 mg
Perniz.	8	4^{34}	37,2°	80	135	8800	$48^{1}/_{3}$	4254	50	4400	$1^{2}/_{3}$	146	0	0	0	0	Adrenalin
Anämie		5^{14}	37,4°	90	95	8700	$78^{1}/_{3}$	6815	20	1740	1	87	0	0	$^{2}/_{3}$	58	subc. 4^{14}
Bieber, Schwere		4^{00}	36,8°	78	125	3250	46	1495	44	1430	$5^{1}/_{3}$	173	$2^{1}/_{3}$	76	$2^{1}/_{3}$	75	1 mg
Anämie nach	9	4^{29}	37,1°	95	150	7650	34	2601	61	4667	2	153	$1^{1}/_{3}$	102	$1^{2}/_{3}$	127	Adrenalin
Ulcus ventric.		5^{09}	36,9°	90	145	3400	$55^{1}/_{3}$	1881	34	1156	6	204	1	34	$3^{2}/_{3}$	125	subc. 4^{09}

Der Befund war aber ein negativer. Die Reaktion der ersten Phase verlief völlig normal. In der zweiten Phase zeigten die polymorphkernigen Elemente in einem Fall einen Abfall, was aber auch beim Normalen hin und wieder zu beobachten ist; trotzdem verschob sich das prozentuale Verhältnis der einzelnen Zellformen in der bekannten Weise. Eine Ausschwemmung pathologischer Zellformen war nicht festzustellen.

5. Stauungsmilz infolge von Herzinsuffizienz.

Das prall gespannte Organ konnte weniger reaktionsfähig sein gegenüber Reizen, welche es unter normalen Bedingungen zur Kontraktion bringen.

Tabelle VII.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Große Mononucleäre und Übergangszellen		
							%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
Gis,		4^{30}	36,2°	60	130	5 950	57	3 391	34	2023	2,5	150	2	119	4,5	267	1 mg
Myodegeneratio	4	5^{03}	36,4°	80	145	13 800	50	6 900	42	5796	$2^{1}/_{3}$	322	$1^{1}/_{3}$	184	$4^{1}/_{3}$	598	Adrenalin
		5^{43}	36,3°	55	125	6 000	69	4 140	29	1740	1	60	0	0	1	60	subc. 4^{43}
Volgel,		4^{20}	36,4°	92	120	9 400	75	7 050	20	1880	1,5	141	0	0	3,5	329	1 mg
Mitralinsuff.	10	5^{04}	36,5°	120	126	11 400	69	7 866	28	3192	1	114	0,5	57	1,5	171	Adrenalin
		5^{44}	36,4°	90	125	13 250	69	9 142	27,5	3643	0,5	66	0,5	66	2,5	323	subc. 4^{44}
Horwitz,		9^{10}	36,6°	95	135	9 600	92	8 832	6	576	0	0	0	0	2	192	1 mg
Myodegener.	30	9^{47}	37,2°	110	165	18 850	$73^{2}/_{3}$	13 823	25	4713	0	0	0	0	$1^{2}/_{3}$	313	Adrenalin
		10^{27}	37,3°	100	130	12 150	88,5	10 752	11,5	1398	0	0	0	0	0	0	subc. 9^{27}

Man sieht aber, daß die Ausschläge der absoluten Werte durchaus innerhalb der Grenzen der Norm gelegen sind. Das prozentuale Verhältnis verschiebt sich höchstens etwas weniger, als wie man es beim Gesunden sieht.



6. Cirrhosis hepatis mit Milztumor.

Das Zustandekommen der Milzvergrößerung ist dabei noch nicht klargestellt. Man denkt sowohl an den Einfluß der Pfortaderstauung, wie auch an eine Hyperplasie des Organs, welche parallel geht der histologischen Alteration im Bereich des Lebergewebes. Reine Stauung hat keine abnorme Adrenalinreaktion bedingt. Trotzdem konnte der cirrhotische Prozeß die Menge des vorhandenen follikulären Gewebes derart vermindert haben, daß die Lymphocytose möglicherweise ausblieb.

Tabelle VIII.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Polymorphkernige		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Große Mononucleäre und Übergangszellen		
						%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
Zirpens,		9^{30}	36,3°	58	95	68,5	2138	27,5	858	2	62	0	0	2	62	1 mg
Cirrhosis	28	10^{00}	36,5°	80	130	50	2925	49	2867	0,5	29	0	0	0,5	29	Adrenalin
hepatis		10^{41}	36,5°	68	75	64	2080	35	1138	0	0	1	32	0	0	subc. $9^{\underline{40}}$

Unsere Erwartungen wurden darin aber getäuscht. Der Mann, welcher seit etwa 20 Jahren wegen seines Leberleidens klinisch beobachtet wird, reagierte völlig normal. Man kann daraus vielleicht den Schluß ziehen, daß der follikuläre Apparat noch intakt sei.

7. Morbus Banti.

Während die ätiologische Seite dieser Krankheit noch in völliges Dunkel gehüllt ist, hat die anatomische Forschung doch zu einem gewissen Abschluß geführt (vgl. Hirschfeld). Die Fibroadenie, die progressive cirrhotische Veränderung der Milz unter Zugrundegehen der Malpighischen Körperchen ist zur allgemein anerkannten Tatsache geworden. Und wenn die Adrenalinreaktion überhaupt einen klinischen Wert haben sollte, so mußte hier die Reaktion ausbleiben.

Tabelle IX.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Große Mononucleäre und Übergangszellen		
							%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
Inber		4^{30}	36°	72	85	2600	**54**	**1404**	**40**	**1040**	$4^1/_3$	112	$^2/_3$	18	1	26	1 mg
Banti	17	$5^{\underline{11}}$	36°	85	135	5100	**$52^1/_3$**	**2669**	**$40^2/_3$**	**2074**	5	255	$^1/_3$	17	$1^2/_3$	85	Adrenalin
		$6^{\underline{10}}$	36,1°	90	85	3200	**$68^2/_3$**	**2197**	**$24^1/_3$**	**779**	$3^2/_3$	117	1	32	$2^1/_3$	75	subc. $4^{\underline{51}}$
Helfort		$4^{\underline{15}}$	38,9°	95	140	8000	$72^2/_3$	5814	20	1600	$^1/_3$	26	0	0	7	560	1 mg
Banti	3	$5^{\underline{00}}$	38,9°	95	175	18400	59	10856	$33^1/_3$	6134	$^1/_3$	61	0	0	$7^1/_3$	1349	Adrenalin
		$5^{\underline{40}}$	38,9°	90	140	16550	84	13902	11	1820	1	166	0	0	4	662	subc. $4^{\underline{40}}$

Man sieht, daß die Reaktion bei dem ersten Fall in der Tat sehr gering war; es brauchte keine Kurvenzeichnung, um davon überzeugt zu sein. In der ersten Phase der Periode der eigentlichen Adrenalinwirkung ändert sich das Verhältnis von Lymphocyten zu polymorphkernigen Leukocyten überhaupt nicht. Der Anstieg der absoluten Zahlen beträgt etwa je 1000 Zellen, während der Normale durchschnittlich eine Vermehrung der Lymphocyten um 3300 bekommt. In der zweiten Phase bekommt man dann eine deutliche polymorphkernige Leukocytose. Die beigefügte Figur illustriert das Gesagte.

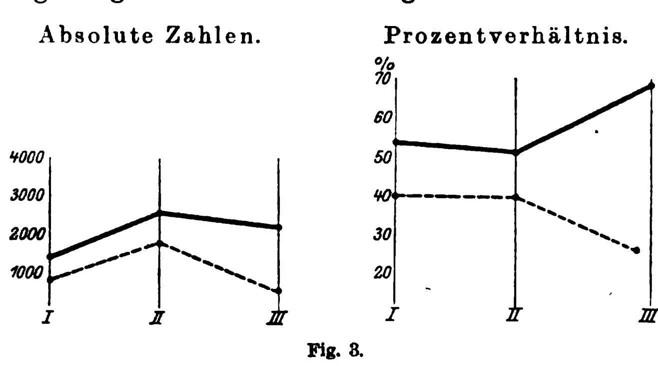


Fig. 3.

Während dieser Fall also unsern Erwartungen entsprechend, die Lymphocytose vermissen ließ, reagierte der zweite im Gegensatz dazu aber ganz normal.

Diese Differenz erfordert ein genaueres Eingehen auf die 2 Fälle.

Der Fall 17 betrifft einen Knaben von 17 Jahren, welcher seit seinem 12. Lebensjahr eine Vergrößerung des Bauches bemerkt hatte. Zur Zeit der jetzigen Untersuchung besteht ein leichter Ikterus; die Leber reicht herab bis in Nabelhöhe. Die Milz ist enorm vergrößert, steht 10 ccm unter dem Rippenbogen und fühlt sich außerordentlich derb an. Ascites fehlt. Hb. = 75%, Zahl der roten Blutkörperchen 4 610 000.

Der Fall 3 betrifft eine 28jährige Frau mit Mitralinsuffizienz ohne Zeichen der Dekompensation (Gelenkrheumatismus) Hb. = 55%, E. 3 750 000. Leber steht 3 Finger unter dem Rippenbogen. Die Milz überschreitet den Rippenbogen um 3 Finger. Kein Ascites, kein Ikterus. Im Urin 1—2—‰ Eiweiß, granulierte Zylinder und rote Blutkörperchen.

Die Diagnose Banti steht bei dem Knaben wohl außer Zweifel. Es käme höchstens ein hämolytischer Ikterus in Frage, was aber bei dem Fehlen einer hereditären Belastung und bei der harten Konsistenz der Milz abzulehnen ist. Bei der Frau liegen die Verhältnisse hingegen viel komplizierter. Es handelt sich zwar sicherlich nicht um eine reine Stauungsmilz infolge des bestehenden Herzfehlers, aber es könnte eine septische Erkrankung die Grundlage der ganzen Veränderung abgeben. Dafür spricht die neben dem Vitium manifeste hämorrhagische Nephri-

tis und das gelegentliche Auftreten von Temperatursteigerungen (bis 39°). Die Blutveränderungen könnten sehr wohl dazu passen. Es fehlt die für Morbus Banti postulierte Lymphocytose.

Daraus ergibt sich, daß bei einem sicheren Morbus Banti die Adrenalinreaktion vollkommen negativ ausfiel, bei einem sehr fraglichen allerdings positiv.

Die Reaktion könnte also klinisch brauchbar sein. Ein definitives Urteil ist allerdings erst möglich nach Untersuchung weiterer Fälle.

8. Leukämie und Pseudoleukämie.

a) Myelämie.

Die Milz ist durchsetzt von myeloischem Gewebe und in ihrer Masse exzessiv vergrößert. Hier mußten die Ausschläge besonders hochgradig sein.

Die Färbungen wurden hier außer mit May-Grünwalds Farbstoff auch nach Pappenheim ausgeführt.

Man erkennt die enorme Vermehrung der Zellen. Innerhalb 20 Minuten schnellt die Zahl der Leukocyten hinauf von 256 000 auf 331 000.

Tabelle X.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Große Mononucleäre u. Übergangszell.		Myelocyten Neutroph.		Myelocyten Bapophile		Myelocyten Eosinophile		Myeloblasten		
							%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
Berblowitz Myelämie	22	4^{10}	37,3°	100	110	**256 000**	51,5	131 840	6	15 360	2	5 120	6,5	16 640	2,5	6 400	29	74 240	0	0	1,5	3 840	1	2 560	1 mg Adrenalin subc. 4^{44}
		5^{04}	37,4°	110	140	**331 000**	52	172 120	14	46 340	2,5	8 275	4,5	14 895	7,5	24 825	16	52 960	0	0	1,5	4 965	2	6 620	
		5^{44}	38,3°	115	105	269 000	51,5	138 535	7	18 830	1,5	4 035	6	16 140	1,5	4 035	28	75 320	0,5	1 345	1,5	4 035	2,5	6 625	
Hosenpusch Myelämie	23	12^{45}	36,8°	80	115	**20 400**	43,5	8 872	16,5	3 366	3	612	3,5	714	5	1 020	23	4 692	1	204	1	204	3,5	714	1 mg Adrenalin subc. 12^{50}
		1^{00}	36,8°	88	140	**87 400**	38	33 212	27	23 598	5	4 370	1	874	3	2 622	21	18 354	2	1 748	1	874	2	1 748	
		1^{30}	36,9°	96	—	33 400	45	15 030	9,5	3 173	4	1 336	6,5	2 171	6	2 004	21	7 014	1	334	3	1 002	4	1 336	
Damrau Myelämie	24	4^{30}	37,3°	77	105	**388 000**	52,5	203 700	9,5	36 860	5,5	21 340	0,5	1 940	6,5	25 220	17	65 960	3,5	13 580	2,5	9 700	2,5	9 700	1 mg Adrenalin subc. 4^{53}
		5^{13}	37,5°	112	115	**458 000**	51,5	235 870	8	36 640	4	18 320	3,5	16 030	6,5	29 770	17,5	80 150	1,5	6 870	5	22 900	2,5	11 450	



Das prozentuale Verhältnis der einzelnen Zellformen ändert sich dabei nur wenig, am meisten gehen wieder die Lymphocyten in die Höhe.

b) Lymphämie.

Entsprechend mußte sich die lymphatische Form der Leukämie verhalten.

Tabelle XI.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige %	Polymorphkernige abs.	Lymphocyten %	Lymphocyten abs.	Eosinophile %	Eosinophile abs.	Mastzellen %	Mastzellen abs.	Große Mononucleäre und Übergangszellen %	Große Mononucleäre und Übergangszellen abs.	
Klowuhn Lymphaemie	13	10^{15}	36,6°	72	80	**67800**	5,7	3765	93,5	63393	0,1	68	0	0	0,7	472	1 mg Adren. subc. 10^{30}
		11^{00}	36,9°	107	125	**195440**	2	3908	97,6	190750	0,4	782	0	0	0	0	
		12^{00}	37,4°	100	98	100450	7,5	7534	91,2	91611	0,8	803	0	0	0,5	502	
Klowuhn Lymphaemie	35	9^{15}	38°	100	108	**10040**	3	301	95	9537	0	0	0,5	50	1,5	152	1 mg Adren. subc. 9^{55}
		10^{15}	37,8°	124	135	**47720**	4	1909	93,5	40618	0	0	0	0	2,5	1188	
		11^{10}	38°	116	—	10000	3,5	350	95	9500	0	0	0	0	1,5	150	

Auch hier eine ganz enorme Vermehrung der Zellen. Und wieder bleibt das gegenseitige Verhältnis der Zellen fixiert, d. h. die Vermehrung betrifft ausschließlich die Lymphocyten.

c) Pseudoleukämie.

Die Milz ist bei diesem Krankheitsbild ganz unbeteiligt.

Tabelle XII.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige %	Polymorphkernige abs.	Lymphocyten %	Lymphocyten abs.	Eosinophile %	Eosinophile abs.	Mastzellen %	Mastzellen abs.	Große Mononucleäre und Übergangszellen %	Große Mononucleäre und Übergangszellen abs.	
Gleike Pseudoleukämie	27	9^{00}	38,5°	120	123	6720	90,5	6081	1,5	102	0,5	33	0	0	7,5	514	1 mg Adrenalin subc. 9^{25}
		9^{40}	38,3°	128	108	12740	75	9555	21,5	2739	0	0	0	0	3,5	446	
		11^{06}	38,4°	120	118	10540	90,5	9583	3,5	370	0,5	52	0	0	5	527	

Die Reaktion verläuft wie beim Gesunden.

Dabei ist sehr bemerkenswert der niedere Stand der Ausgangswerte in bezug auf Lymphocyten. Man erkennt daraus den Einfluß, welchen das normal funktionierende Drüsengewebe auf die Zusammensetzung des Blutes hat. Die Milz erscheint aber intakt.

6. Nervöse Störungen.

Wir berichten zum Schluß über zwei Fälle, welche auffallend wenig reagierten. Der eine (34) ist ein Mann mit chronischer intermittierender



Gelenkschwellung, der andere ein Patient mit beginnender Sklerodermie.

Tabelle XIII.

	Nr.	Zeit	Temperatur	Puls	Blutdruck	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Große Mononucleäre und Übergangszellen		
							%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
Beszon		10^{30}	36,6°	90	120	5680	70	3976	20	1136	3	171	1	56	6	341	1 mg
Hydrops artic.	34	11^{15}	37°	112	130	7910	53	4193	34,5	2729	1,5	118	1	79	10	791	Adrenalin
intermittens		11^{45}	37,2°	96	125	8550	65	5557	27,5	2352	2,5	214	0	0	5	427	subc. 10^{45}
		9^{30}	36,5°	84	110	**4400**	**47,6**	2094	**40**	1760	0,8	36	0	0	11,6	510	1 mg
Sackowski	36	10^{00}	37,1°	64	195	**4240**	**46**	1950	**45**	1908	0	0	0	0	9	382	Adrenalin
Sklerodermie		10^{30}	36,8°	96	120	4500	81,5	3668	14	630	0	0	0	0	4,5	202	subc. 9^{40}

Wir glauben, alle Berechtigung dazu zu haben, die beiden Krankheiten zu den vasomotorisch-trophischen Neurosen zu rechnen.

Die Reaktion war wohl deshalb so gering — bei der Sklerodermie kam es überhaupt zu gar keinen Veränderungen, auch nicht in der Zahl der Leukocyten —, weil der Adrenalinreiz nicht normal perzipiert wurde.

Die Blutdrucksteigerung war allerdings eher stärker als in der Norm, das subjektive Befinden erheblich gestört. Die Körpertemperatur stieg um 0,6°.

Ergebnisse.

1. Subcutane Adrenalininjektion führt beim normalen Menschen konstant zu raschem Anstieg der relativen und absoluten Lymphocytenwerte des Blutes.

2. Die Reaktion fehlte vollständig bei einem Fall von Sklerodermie.

3. Sie war äußerst gering bei Morbus Banti.

4. Die übrigen untersuchten pathologischen Zustände (Typhus, Carc. ventriculi, die verschiedenen Formen der Leukämie usw.) geben einen Ausschlag, der abhängig ist von der histologischen Zusammensetzung des Milzgewebes. —

Die Adrenalinreaktion kann diagnostisch brauchbar sein bei Erkrankungen der Milz. Allerdings bekommt man dabei weniger Aufschluß über die Art des ganzen Krankheitsprozesses als über den Bestand der Milz an funktionstüchtigem lymphoidem Gewebe.

Sichere Anhaltspunkte für den Wert der Reaktion sind erst durch Untersuchung eines größeren Materials zu gewinnen.

Literaturverzeichnis.

Bertelli, Falta u. Schweeger, Über die Wechselwirkung von Drüsen mit innerer Sekretion. Ztschr. klin. Med. 71, 23. 1910.

Harvey, Experiment. Lymphocytosis. Journ. of physiol. 35, 115. 1906.

Hirschfeld, Die Pseudoleukämie. Ergebn. inn. Med. 7, 161.

Roux, The effect of pilocarpine on the out put of Lymphocytes. Journ. of experiment Med. 10. 1908.

Skorczewski u. Wasserberg, Besteht ein Zusammenhang zwischen der Reizung des Nerv. vagus und des Nerv. sympathicus einerseits und der unter der Wirkung spezifischer Gifte veränderten Zusammensetzung des Blutes andererseits? Ztschr. exp. Path. u. Ther. 10, 330. 1912.

Beeinflussung der Diurese durch Narkotica. Untersuchungen an einem Kranken mit Diabetes insipidus und beim Normalen.

Von

Privatdozent Dr. **Walter Frey** und Dr. **K. Kumpiess.**

(Aus der Kgl. med. Klinik zu Königsberg [Direktor: Prof. A. Schittenhelm].)

Mit 9 Textfiguren.

(*Eingegangen am 14. August 1913.*)

Im Laufe der Jahre hat sich zwischen der rein mechanischen, physikalischen Theorie der Nierensekretion von Ludwig und der vitalistischen Theorie von Baumann eine gewisse mittlere Richtung immer mehr Anerkennung verschafft. Man erkannte die Unmöglichkeit, die von Ludwig postulierte Rückresorption von Filtratwasser durch osmotische Vorgänge zu erklären und scheint jetzt ziemlich allgemein den Epithelien der Tubuli eine „vitalistische" Funktion zuzuschreiben. Sie sezernieren unter normalen Bedingungen Wasser „nach innen" (Sobieranski) und erhöhen dadurch die Konzentration des definitiven Harns. Die Glomeruli andererseits arbeiten nach physikalischen Gesetzen, in Abhängigkeit von Strömungsgeschwindigkeit und dem Quellungsdruck der Blutflüssigkeit. Hier wird das Wasser abgepreßt und mit ihm die kristalloiden Substanzen des Harns.

Mit diesem Schema lassen sich aber eine Reihe von Tatsachen nicht in Einklang bringen, und man ist genötigt, die Funktion vor allem der Kanälchenepithelien wesentlich zu erweitern. Sie resorbieren nicht nur Wasser, sondern dazu offenbar auch manche gelösten Stoffe, und andererseits kommt es unter Umständen nicht zu Resorption, sondern im Gegenteil zu Sekretion von Wasser. Die Bedingungen für das Zustandekommen der verschiedenen Reaktionsweise sind nicht leicht zu übersehen. Die relative Unabhängigkeit der zwei Gefäßsysteme der Niere, desjenigen der Glomeruli von dem der Tubuli in bezug auf Druck und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ist immer sehr zu berücksichtigen, die Erklärung muß aber oft genug wieder die Existenz besonderer „vitaler" Eigenschaften in Anspruch nehmen.

Der Diabetes insipidus ist ein Zustand, bei welchem abnorm große Mengen eines abnorm dünnen Urins entleert werden. Die Kon-

zentration des Harns geht weit unter diejenige des Blutes herunter. Δ des Blutes ist normal oder eher etwas erhöht, Δ des Harns beträgt in vielen Fällen nur — 0,2°. Diese Störung ist in der Beziehung eindeutig, als es sich um keine Diurese handeln kann analog der Diurese der Purinkörper mit gesteigerter Filtration; denn dabei nähert sich die Konzentration des Harns höchstens derjenigen des Blutes. Sondern es muß sich zu dem Filtrat, welches in normaler oder abnorm großer Menge entleert wird, noch Wasser hinzuaddieren; dann sinkt der Gefrierpunkt des Harns unter den des Blutes.

Diese Verhältnisse sind klar und systematisch von Ernst Frey untersucht worden. Die Grundlage seiner Versuche bildet die rechnerische Bestimmung der Menge des Glomerulusfiltrats und weiterhin die Messung des Ureterendrucks, welcher nach dem Autor dem Druck in dem Gefäßsystem der Harnkanälchen entspricht. Zufuhr von Salz vermehrt die Menge des Glomerulusfiltrats, während der Ureterendruck gleichbleibt. Wasser, im Gegensatz dazu, steigert den Ureterendruck, das Glomerulusfiltrat ändert sich in seiner Menge nicht. Nach diesen Ausschlägen wird unterschieden zwischen dem Typus der Salzdiurese und demjenigen der Wasserdiurese. Bei Salzdiurese nähert sich die osmotische Konzentration des Urins derjenigen des Blutserums, bei Wasserdiurese nähert sich Δ 0°. Der Diabetes insipidus könnte also aufgefaßt werden als stationäre Wasserdiurese.

Den Ausgangspunkt für die vorliegenden Untersuchungen bildete nun die Mitteilung von Ernst Frey, daß seine Wasserdiurese oft ausblieb, sobald er den Versuchstieren Narkotica reichte. Es vermehrte sich dann nicht wie sonst die Menge des ausgeschiedenen Harns, sondern sie blieb auf gleicher Höhe; die Konzentration des Harns zeigte auch keine Schwankungen. Man konnte sich also vorstellen, daß auch der Diabetes insipidus zu beeinflussen wäre durch Narkotica.

Der Einfluß der Narkose kann dabei durch eine Hemmung erklärt werden, welche die der sezernierenden Drüse durch die nervösen Bahnen zugeleiteten Impulse trifft. Diese Impulse müßten durch den Splanchnikus verlaufen, denn von Fasern aus dem kranialen oder sakralen Teil des autonomen Systems ist nichts Sicheres bekannt. Die peripher erregenden Gifte des vegetativen Systems haben auch eine Einwirkung auf die Menge des abgesonderten Harns. Adrenalin verursacht Vermehrung der Urinmenge, Pilocarpin Verminderung. Die Einwirkung beider Substanzen hat aber nichts zu tun mit einer direkten Nierenreizung. Die Adrenalindiurese ist die Folge des gesteigerten Blutdruckes, die Urinverhaltung durch Pilocarpin nach den schönen Untersuchungen von Cow ein Effekt der Verengerung der glatten Muskulatur des Ureters. Und überdies konnte Frey den Nachweis leisten,



daß die Wasserdiurese durch Narkose gehemmt wird, auch wenn sämtliche Nerven der Niere zuvor durchtrennt sind.

Eine weitere Möglichkeit, den Einfluß der Narkotica zu erklären, liegt in der Annahme einer direkten depressiven Wirkung auf die Nierenzellen. Es fehlt dafür aber unseres Wissens jede experimentelle Grundlage.

Näherliegend scheint uns eine dritte Möglichkeit: Die Wirkung der Narkotica ist eine indirekte. Sie hemmen die Wasserdiurese dadurch, daß die Funktion gewisser Drüsen mit innerer Sekretion beeinflußt wird, welche erfahrungsgemäß Polyurie verursachen. Wir denken vor allem an die Hypophyse. Schäfer zeigte, wie Pituitrin unabhängig vom Blutdruck die Diurese anregt, das gleiche sah man bei Implantation von Hypophyse (cit. nach Falta), und auch mechanische Reizung der Drüse kann zu Polyurie führen. Die große Abhängigkeit der Funktion der Hypophyse von dem Erregungszustand des zentralen Nervensystems ist ohne weiteres gegeben. Die weitgehenden Beziehungen des Diabetes insipidus zu Erkrankungen im Bereich der Hypophyse sind bekannt (Franck) und in diesem Zusammenhang besonders interessant.

Unter diesen Gesichtspunkten sind die folgenden Versuche unternommen worden.

Versuche.

I. Salz- und Wasserdiurese beim Diabetes insipidus.

Es handelt sich hier um einen 15 Jahre alten Knaben E. W., Lehrling.

Anamnese:

Der Vater des Pat. starb an Zuckerkrankheit im Alter von 30 Jahren. Mutter lebt und ist gesund. 3 gesunde Geschwister.

Seit seiner Geburt litt Pat. angeblich an immerwährendem starken Durstgefühl. Er mußte große Mengen Urin entleeren; sonst fühlte er sich vollkommen wohl. Als kleines Kind stand er wegen dieser Krankheit kurze Zeit in Krankenhausbehandlung, ohne daß dadurch irgendeine Änderung eingetreten wäre.

Als er dann zur Schule ging, mußte er stets viel mehr urinieren als andere Kinder. Sonst war er in jeder Beziehung gesund. Keine krankhaften Erscheinungen von seiten der Lunge oder des Herzens. Körperlich war er jedoch stets schwächer als seine Altersgenossen. Er lernte leicht und war in der Schule oft der erste.

Mit 12 Jahren erkrankte er an Scharlach und lag 2 Monate zu Bett. Seit dieser Zeit ist eine wesentliche Verschlechterung eingetreten. Die Urinmengen nahmen zu, ebenso der Durst, er fühlte sich weniger kräftig als früher. Mitunter konnte er im Schlafe den Urin nicht halten. Er besuchte trotzdem die Schule weiter bis zum 14. Lebensjahre.

Hierauf trat er als Lehrling in ein Geschäft ein. Seine Krankheit hinderte ihn nun außerordentlich. Eine abermalige Krankenhausbehandlung während 4 Wochen half nichts. Der unwillkürliche Urinabgang in der Nacht belästigte ihn sehr, und in letzter Zeit ist Pat. auch am Tage außerstande, den Urin zu halten.

Der Durst ist sehr groß. Pat. hat guten Appetit. Er fühlt sich immer bald ermüdet. Abends nach dem Geschäft schlief er schon im Sitzen ein. Schmerzen fehlen. An Gewicht hat Pat. nicht abgenommen.



Es scheinen uns in der Anamnese vor allem zwei Punkte von Wichtigkeit: einmal das Fehlen jeder erkennbaren Ursache für das Zustandekommen der zu beobachtenden Störung in der Urinausscheidung; wir haben es also zu tun mit der sog. idiopathischen Form von Diabetes insipidus. Und weiterhin ist sehr bemerkenswert die auffallende Verschlechterung, welche die Erkrankung an Scharlach mit sich brachte.

Status:

Knabe in mäßig entwickeltem Ernährungszustand. Körpergewicht 33 kg. Muskulatur, Knochensystem, Fettpolster ohne erwähnenswerte Besonderheiten. Innere Organe normal. Im Blut $5^1/_2$ Mill. rote und 6200 weiße Blutkörperchen, wovon 60% polymorphkernig, 34% Lymphocyten, große Mononucleäre 2%, eosinophile Zellen 4%. Hb. = 82%. Blutdruck 105 Hg. Augenhintergrund normal. Röntgenaufnahme des Schädels zeigt normale Verhältnisse, Sella turcica nicht verändert. Wassermann negativ. Urin hell, klar frei von Eiweiß und Zucker, wird in Mengen bis zu 8000 ccm entleert.

Die Beobachtung änderte an dem erhobenen Befund nichts. Bemerkenswert ist eine hochgradige Nykturie, während in der Nacht die Flüssigkeitszufuhr absichtlich niedrig gehalten wurde. —

Die Prüfung der Salz- und Wasserausscheidung gehört seit den Publikationen von Talquist und Erich Meyer zu jenen grundlegenden Versuchen, ohne die heutzutage die exakte Diagnose eines Diabetes insipidus nicht gestellt werden darf.

Wir sind nach der üblichen Weise vorgegangen, indem wir nach einer Vorperiode Wasser oder Salz zulegten und die Ausscheidung beider Stoffe so lange verfolgten, bis der Ausgangswert wieder erreicht war.

Die Chlorbestimmung wurde nach Volhard ausgeführt, N nach Kjeldahl und P mittels der Uranmethode bestimmt.

1. Katheterversuch mit $^1/_4$stündlicher Abgrenzung des Urins.

Es war mit Rücksicht auf die weiter unten zu besprechenden Versuche diese Versuchsanordnung nötig geworden.

9. VII. 1913. Tabelle I.

Zeit	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl		N		P_2O_5	
					%	g	%	g	%	g
11^{03}—11^{18}	—	156	1003	0,21	0,294	0,46	0,081	0,126	0,011	0,017
11^{18}—11^{33}	—	90	1003	0,24	0,293	0,26	0,101	0,091	0,008	0,007
11^{35}—11^{38}	1000 ccm									
11^{33}—11^{48}		107	1003	0,27	0,328	0,35	0,101	0,108	0,013	0,013
11^{48}—12^{03}		180	1003	0,20	0,211	0,38	0,090	0,162	0,009	0,016
12^{03}—12^{18}		145	1003	0,18	0,187	0,27	0,076	0,110	0,009	0,013
12^{18}—12^{33}		139	1002	0,18	0,193	0,26	0,092	0,128	0,010	0,013
12^{38}—12^{48}		125	1003	0,16	0,176	0,22	0,076	0,095	0,010	0,012

Man erkennt aus den Zahlen der Tabelle, besser noch aus der Kurvenzeichnung, wie kurze Zeit nach der Darreichung von 1000 ccm Wasser die Urinmenge in die Höhe geht, um dann gleichmäßig abzufallen. Die absoluten Kochsalzwerte machen diese Schwankungen bis zu einem gewissen Grade mit; immerhin geht zur Zeit der maximalen Ausscheidung der sonst bestehende Parallelismus verloren, und entsprechend sinkt die osmotische Konzentration des Urins von — 0,27° auf 0,20°. N und P verhalten sich entsprechend.

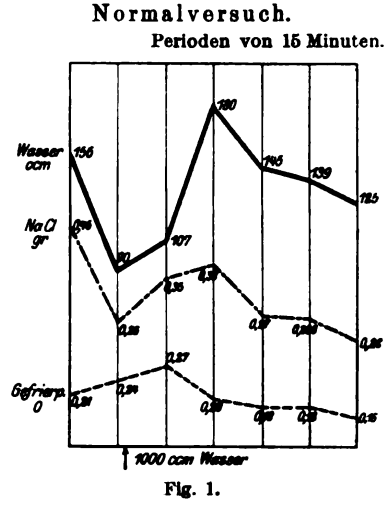


Fig. 1.

2. Wasserversuch mit drei Tages- und einer Nachtperiode.

Der Kranke bekam täglich dreimal 2000 ccm Flüssigkeit (1500 ccm Wasser und 500 ccm Milch), und zwar morgens 7 Uhr, mittags um 11 Uhr und abends um 7 Uhr. Während der Nacht erhielt er im ganzen 1000 ccm derselben Flüssigkeit.

Am Versuchstag trank er morgens 7 Uhr außer der sonst zugeführten Menge noch 2000 ccm Wasser. Die ganze Zeit über verbrachte er im Isolierzimmer, unter strenger Bettruhe.

29. VI. 1913. Tabelle II.

Zeit		Wasserzufuhr	Urinmenge	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	
29.	7—11	2000	1635	0,19	0,165	2,7	0,151	2,853	0,010	0,189	
	11— 3	2000	1615	0,19	0,140	2,261	0,137	2,212	0,012	0,193	
	3— 7	2000	2150	0,21	0,164	3,526	0,140	3,010	0,015	0,322	
	7— 7	1000	3825	0,21	0,164	6,273	0,123	4,704	0,010	0,382	
30.	7—11	2000	1790	0,22	0,164	2,915	0,120	2,148	0,010	0,179	11h + 2000 ccm Wasser
	11— 3	2000	1580	0,17	0,084	1,327	0,112	1,769	0,012	0,189	
	3— 7	2000	2400	0,19	0,095	2,280	0,157	3,768	0,009	0,216	
	7— 7	1000	4380	0,20	0,187	8,190	0,143	6,263	0,011	0,481	
1. 7.	7—11	2000	1740	0,22	0,175	3,045	0,128	2,227	0,010	0,174	
	11— 3	2000	1550	0,18	0,094	1,457	0,112	1,736	0,013	0,202	
	3— 7	2000	2515	0,15	0,105	2,640	0,109	2,741	0,015	0,377	
	7— 7	1000	5655	0,17	0,129	7,294	0,140	7,917	0,011	0,622	
2.	7—11	2000	1290	0,18	0,117	1,509	0,123	1,586	0,009	0,116	
	11— 3	2000	1590	0,17	0,106	1,685	0,134	2,230	0,009	0,143	
	3— 7	2000	1820	0,17	0,070	1,274	0,143	2,602	0,013	0,236	
	7— 7	1000	3410	0,19	0,113	3,853	0,143	4,876	0,011	0,375	

	Zeit	Wasser-zufuhr	Urin-menge	Δ	NaCl		N		P_2O_5	
					%	g	%	g	%	g
3.	7—11	2000	1780	0,19	0,140	2,492	0,124	2,207	0,012	0,213
	11— 3	2000	1650	0,18	0,105	1,732	0,126	2,079	0,009	0,148
	3— 7	2000	1000	0,21	0,105	1,050	0,168	1,680	0,010	0,100
	7— 7	1000	2075	0,21	0,087	1,805	0,143	2,967	0,014	0,290

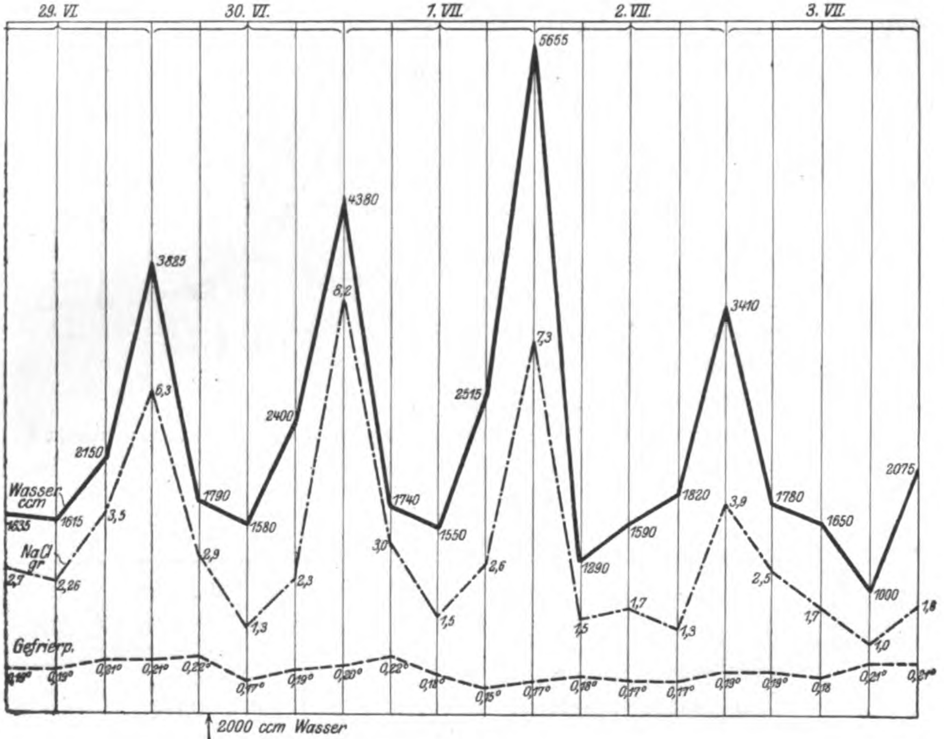


Fig. 2.

Die Kurve zeigt im Anschluß an die vermehrte Wasserzufuhr drei sukzessiv ansteigende Gipfel. Dieselben betreffen aber nicht die Tagesstunden nach erfolgter Flüssigkeitsaufnahme, sondern fallen bemerkenswerterweise stets in die Nachtperiode. Dabei ist der Anstieg nicht in der ersten, sondern erst in der zweiten Nacht maximal; die darauffallende Zacke entspricht wieder der gewöhnlich ausgeschiedenen Menge. Die absoluten Werte für NaCl gehen den erwähnten Erhebungen ziemlich parallel. Die Abhängigkeit ist aber keine strenge; Δ des Urins schwankt zwischen $-0,22$ und $-0,17°$.

Der Kranke erinnert in seinem Verhalten an die Versuchsergebnisse von Seiler. Die Wasserausscheidung erscheint gegenüber der Norm ganz erheblich verlangsamt.

3. Salzversuch mit drei Tages- und einer Nachtperiode. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei dem letzten Versuch. Morgens 8 Uhr schluckte Patient 10 g Kochsalz.

25. VI. 1913.

Tabelle III.

Zeit		Wasserzufuhr	Harnmenge	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	
25./6.	7—11	2000	1524	0,23	0,107	1,631	0,185	2,819	0,019	0,29	9h 10g NaCl
	11— 3	2000	1840	0,19	0,117	2,152	0,132	2,528	0,012	0,220	
	3— 7	2000	1860	0,21	0,143	2,659	0,140	2,604	0,016	0,297	
	7— 7	1000	3980	0,21	0,143	5,691	0,157	6,248	0,016	0,636	
26. 6.	7—11	2000	1750	0,23	0,175	3,662	0,176	3,080	0,015	0,262	
	11— 3	2000	1600	0,19	0,152	2,432	0,128	2,048	0,010	0,16	
	3— 7	2000	1740	0,21	0,187	3,253	0,142	2,470	0,016	0,278	
	7— 7	1000	3890	0,20	0,175	6,807	0,142	5,443	0,011	0,427	
27./6.	7—11	2000	1665	0,18	0,170	2,830	0,112	1,864	0,009	0,149	
	11— 3	2000	1685	0,17	0,146	2,460	0,112	1,887	0,006	0,120	+1900 ccm
	3— 7	2000	1825	0,21	0,186	3,412	0,151	2,755	0,011	0,200	Wasser
	7— 7	1000	4430	0,21	0,187	8,274	0,150	6,645	0,011	0,487	
28./6.	7—11	2000	1890	0,24	0,280	5,292	0,151	2,853	0,011	0,207	
	11— 3	2000	1615	0,19	0,140	2,261	0,137	2,212	0,009	0,154	
	3— 7	2000	2150	0,21	0,164	3,526	0,140	3,010	0,014	0,301	
	7— 7	1000	3825	0,21	0,164	6,273	0,123	4,704	0,010	0,382	

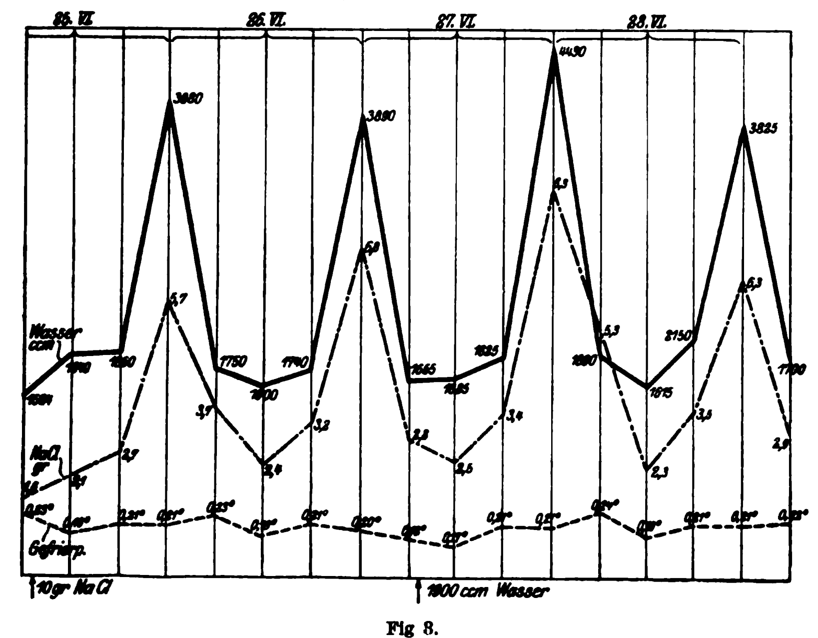


Fig 8.

Die Kochsalzkurve verläuft ganz ähnlich der oben besprochenen Wasserkurve. Auch hier erfolgt der Anstieg erst in der Nacht, und zwar in

der zweiten der Salzzufuhr folgenden Nacht noch höher als in der ersten. Die Ausscheidung von N und P tritt dagegen eher etwas zurück. Die Gefrierpunkte schwanken kaum nennenswert, bewegen sich zwischen $-0{,}19$ und $-0{,}24°$, und dementsprechend sind die entleerten Urinmengen auch am größten, wenn am meisten Salz ausgeschieden wird.

Ebenso wie die Wasserausscheidung erscheint bei unserm Fall auch die Elimination der zugeführten 10 g Kochsalz erheblich verschleppt. Die Werte für Δ im Urin ändern sich dabei kaum; der Kranke kann weder konzentrieren noch ausgiebig verdünnen.

II. Das Verhalten der Urinausscheidung beim Diabetes insipidus unter dem Einfluß von narkotischen Stoffen.

1. Narkotica der Morphingruppe.

Gerhardt erwähnt schon das Opium bei der Therapie des Diabetes insipidus.

Wir mußten hier in sehr kurzen Intervallen untersuchen, weil die Morphiumwirkung im allgemeinen sehr rasch einsetzt und bald wieder abklingt.

Die Versuchsanordnung entsprach also dem Versuch Fig. 1; wir führten einen Verbleibkatheter ein und sammelten den Urin jeder Viertelstunde.

Pat. bekam keine Flüssigkeit während zwei Stunden. Dann wurde Versuch begonnen mit einer Wasserzufuhr von 1000 ccm, eine Stunde später erhielt er das Narkoticum.

a) Morphium.

7. VII. 1913. Tabelle IV.

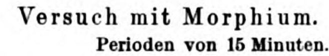
Zeit	Blutdruck Hg	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	
12^{28}—12^{43}		1000 ccm per os										
12^{28}—12^{50}	105		244	1002	0,17	0,140	0,34	0,120	0,288	0,017	0,040	
12^{50}—1^{05}			180	1002	0,14	0,129	0,23	0,109	0,196	0,014	0,025	
1^{05}—1^{20}			203	1002	0,15	0,129	0,25	0,098	0,196	0,012	0,024	
1^{23}												1 cg Morphium subc.
1^{20}—1^{35}			218	1002	0,16	0,168	0,37	0,084	0,176	0,011	0,024	
1^{35}—1^{50}			155	1002	0,17	0,187	0,29	0,084	0,126	0,010	0,015	
1^{50}—2^{05}	102		180	1001	0,18	0,198	0,37	0,089	0,160	0,011	0,020	
2^{05}—2^{20}			223	1001	0,16	0,187	0,42	0,075	0,165	0,011	0,024	
2^{20}—2^{35}			220	1002	0,17	0,187	0,41	0,031	0,068	0,010	0,022	
2^{40}	109											

Bei dem Wasserversuch Abb. 1 steigt die Urinmenge nach kurzer Zeit an und fällt dann gleichmäßig ab. Hier liegen die Verhältnisse anders. Das Maximum der Ausscheidung wird hier cou-

piert durch einen tiefen Abfall, und erst nach sechs Viertelstundenperioden befreit sich der Körper von dem zugeführten Wasser durch einen neuen Anstieg. Konzentration und Salzgehalt des Urins zeigen keine Besonderheiten.

Der Effekt ist zweifellos eine Morphiumwirkung, es fragt sich nur, ob man in dem beobachteten Ausschlag eine direkte Einwirkung auf die Nierensekretion sehen darf. Die Pharmakologen kennen als Folge von Morphiuminjektion die Blutdrucksenkung. Fortlaufende Messungen wurden hier nicht gemacht, so daß die Frage durch diesen Versuch nicht geklärt war.

Versuch mit Morphium.
Perioden von 15 Minuten.



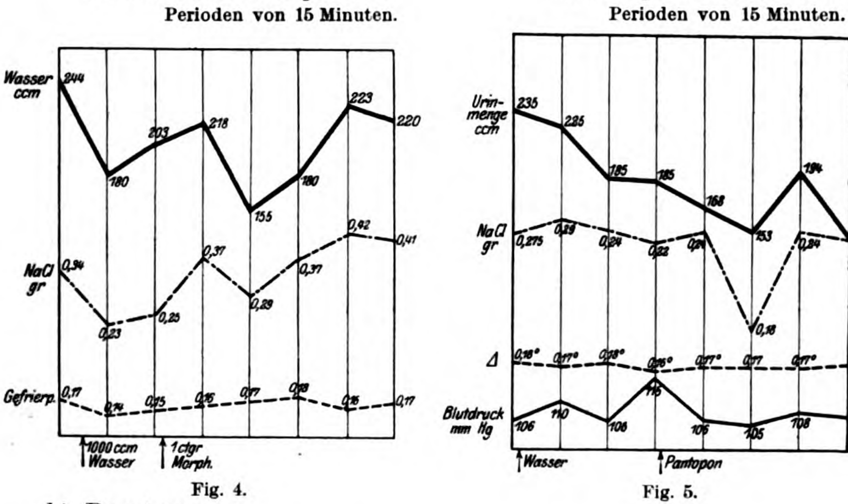


Fig. 4.

Pantoponversuch.
Perioden von 15 Minuten.

Fig. 5.

b) Pantopon.

Dieselbe Versuchsanordnung.

15. VII. 1913. Tabelle V.

Zeit	Puls	Blutdruck Hg	Wasserzufuhr	Harnmenge	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	
4^{10}—4^{25}	84	106	—	235	0,18	0,117	0,275	0,104	0,244	0,013	0,043	
4^{27}—4^{29}			1000 ccm									per os
4^{25}—4^{40}	78	110	—	225	0,17	0,129	0,29	0,115	0,258	0,013	0,030	
4^{40}—4^{55}	72	106	—	185	0,18	0,129	0,24	0,101	0,187	0,014	0,031	
4^{55}—5^{10}	54	115	—	185	0,16	0,117	0,22	0,095	0,176	0,011	0,020	
5^{15}												1 cg Pantopon subc.
5^{10}—5^{25}	66	106	—	168	0,17	0,140	0,24	0,101	0,169	0,010	0,018	
5^{25}—5^{40}	66	105	—	153	0,17	0,117	0,18	0,090	0,138	0,011	0,018	
5^{40}—5^{55}	78	108	—	194	0,17	0,129	0,24	0,098	0,190	0,011	0,016	
5^{55}—6^{10}	84	107	—	147	0,18	0,158	0,23	0,101	0,109	0,010	0,014	

Auch hier erscheint die Kurve unterbrochen durch einen Abfall — in den Salzwerten sehr ausgesprochen —, und zeigt wieder den darauffolgenden charakteristischen Anstieg. Diese Schwankungen können nicht durch Veränderungen des Blutdrucks erklärt werden; die Messung vermittels des Apparates von Riva-Rocci ergibt zwar geringe Differenzen; sie gehen aber den Schwankungen der Kurve keineswegs parallel.

Die Gesamtkonzentration der Elektrolyten bleibt während der ganzen Versuchszeit beinahe konstant. Wir möchten das speziell gegenüber Forschbach und Weber betonen. Auffallenderweise gehen die zwei Linien der Urinmenge und absoluten Salzausscheidung aber nicht parallel. Und man ist genötigt, in gewissen Fällen eine Vermehrung der NaCl-Ausscheidung anzunehmen auf Kosten anderer harnfähiger Substanzen, und umgekehrt. Diese Beobachtung wurde auch schon von anderer Seite gemacht. Forschbach und Weber sprechen von „Dissoziation" der Kochsalz- und Wasserausscheidung.

2. Narkotica der Alkoholgruppe.

Engel hatte versucht, durch Verabreichung von Bromkali und Veronal die Harnsekretion zu beeinflussen; ohne Erfolg.

Alle diese Substanzen zeichnen sich durch ihre protahierte Wirkung aus.

Wir suchten diesem Moment Rechnung zu tragen, indem wir den Harn in einstündigen Perioden untersuchten. Man muß dabei auf den Katheter verzichten; es wurde aber darauf geachtet, daß die Blase jedesmal möglichst vollständig entleert wurde.

Ferner versuchten wir eine möglichst konstante Flüssigkeitsausscheidung herbeizuführen dadurch, daß wir dem Knaben alle $^1/_2$ Stunden 250 ccm Flüssigkeit (50 ccm Milch und 200 ccm Wasser) reichten. Wir hofften dadurch den momentanen Effekt der einzelnen Einnahmen zu verkleinern.

Das Narkoticum wurde nach einer Vorperiode per os verabfolgt.

a) Chloralhydrat.

Trotz der gleichbleibenden Flüssigkeitszufuhr zeigt die Ausscheidung in der Vorperiode ziemlich regelmäßige Schwankungen (vgl. E. Meyer), und zwar folgt jedesmal auf einen Abfall ein ebenso großer Anstieg. NaCl macht diese Schwankungen mit.

Die Kurve ändert aber ihr Bild vollständig unter dem Einfluß des dargereichten Narkoticums. Es folgen sukzessiv zwei Senkungen aufeinander. Dann steigt die Linie stark an und wird gefolgt wieder von zwei Remissionen. Ziemlich entsprechend verhält sich die ausgeschiedene Salzmenge. Δ bleibt nahezu unverändert.



21. VII. 1913. Tabelle VI.

Zeit	Puls	Blut-druck Hg	Wasser-zufuhr	Harn-menge	Δ	NaCl		N		P_2O_5		
						%	g	%	g	%	g	
8— 9	—	—	500	465	0,11	0,105	0,468	0,117	0,544	0,013	0,06	je 250 ccm
9—10	—	—	500	320	0,14	0,082	0,262	0,087	0,278	0,009	0,028	Wasser alle
10—11	66	106	500	540	0,13	0,094	0,514	0,110	0,594	0,012	0,06	$^1/_2$ Std.
11—12	68	105	500	393	0,13	0,070	0,277	0,084	0,330	0,012	0,047	
												1 g Chloral-
12— 1	74	—	500	558	0,14	0,070	0,400	0,090	0,502	0,015	0,08	hydrat p. os
1— 2	72	104	500	460	0,16	0,070	0,322	0,098	0,450	0,014	0,06	
2— 3	72	105	500	365	0,14	0,082	0,299	0,120	0,438	0,014	0,05	
3— 4	66	99	500	570	0,17	0,094	0,536	0,112	0,638	0,013	0,07	
4— 5	60	98	500	542	0,17	0,094	0,509	0,104	0,564	0,013	0,07	
5— 6	58	99	500	480	0,16	0,094	0,451	0,094	0,451	0,013	0,06	
6— 7	66	102	500	500	0,19	0,106	0,525	0,104	0,520	0,016	0,08	

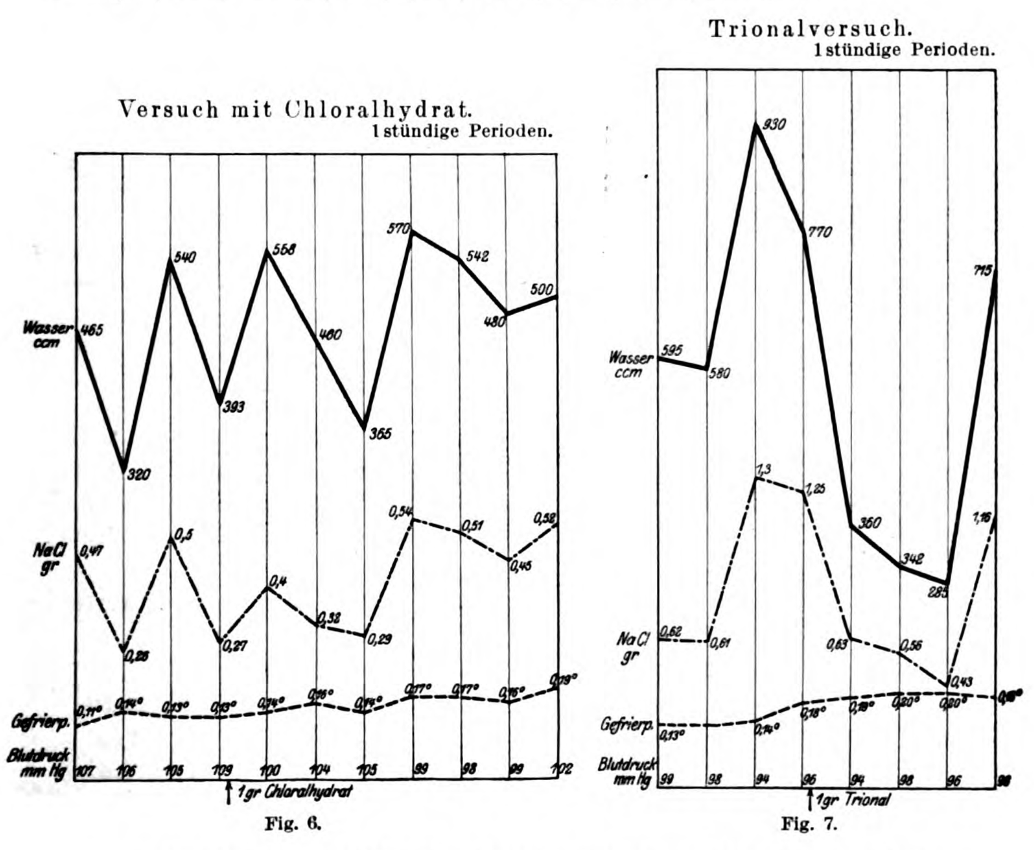


Fig. 6. Fig. 7.

Die Wirkung von Chloralhydrat ist unverkennbar. Man muß den außergewöhnlichen Abfall als Hemmung auffassen; der darauf folgende Anstieg ist vielleicht ein Zeichen dafür, daß diese Hemmung momentan

unterbrochen wird; sie äußert sich aber gleich darnach wieder in einem zweiten Abfall, welcher ebenfalls die zwei aufeinanderfolgenden Remissionen erkennen läßt.

b) Trional.

Dieselbe Versuchsanordnung.

24. VII. 1913. Tabelle VII.

Zeit	Puls	Blutdruck	Wasserzufuhr	Harnmenge	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	
8—9	56	99	500	595	0,13	0,105	0,619	0,095	0,565	0,010	0,06	je 250 ccm Wass. alle halbe Std.
9—10	60	98	500	580	0,13	0,105	0,609	0,056	0,325	0,008	0,05	
10—11	60	94	500	930	0,14	0,140	1,302	0,095	0,883	0,008	0,07	
11—12	72	96	500	770	0,18	0,163	1,255	0,073	0,562	0,011	0,08	
												12^{15} 1 g Trional per os
12—1	76	94	500	360	0,19	0,175	0,630	0,086	0,309	0,010	0,04	12^{30} Pat. beginnt zu schlafen
1—2	78	98	500	342	0,20	0,163	0,554	0,104	0,356	0,009	0,08	
2—3	80	96	500	285	0,20	0,152	0,425	0,117	0,333	0,009	0,02	
3—4	60	98	500	715	0,19	0,163	1,157	0,123	0,880	0,015	0,10	3^h Pat. ist wieder völlig wach

Diese Verhältnisse sind hier ganz besonders auffallend. Während bei dem Kranken die Urinausscheidung in der Vorperiode ganz regelmäßige Schwankungen zeigt, fallen nach Einnahme von Trional die Werte an vier aufeinanderfolgenden Perioden immer stärker ab, von 930 auf 770, dann 360, 342, und endlich auf 285 ccm Urin. Die folgende Periode zeigt wieder den schon beim Chloralhydrat beobachteten starken Anstieg.

Die ausgeschiedenen Salzmengen und ebenso die Stickstoffwerte verhalten sich wie die Urinmengen.

Die Gefrierpunkte des Harns schwanken zwischen —0,13 und—0,20°.

Als Ergebnis unserer Versuche beim Diabetes insipidus mit narkotisch wirkenden Substanzen können wir feststellen, daß diese Körper auf die Ausscheidung von Salz wie von Wasser ohne Ausnahme einen deprimierenden Einfluß haben. Δ des Urins bleibt dabei nahezu konstant, obschon die einzelnen Salze in ihrer Ausscheidung der Flüssigkeitsmenge gegenüber eine gewisse Unabhängigkeit erkennen lassen.

III. Das Verhalten der Urinausscheidung beim Normalen unter dem Einfluß von Trional.

Die Ausschläge, welche wir in den vorstehenden Versuchen beim Diabetes insipidus erhalten hatten, sind interessant, einerseits wegen des Verhaltens der Urinmenge, indem dieselbe durch narkotisch wirkende Stoffe vermindert wird, und andererseits wegen der auch sonst schon bekannten Tatsache, daß dabei die osmotische Konzentration des Harns auf sehr niedrigen Werten dauernd fixiert bleibt.

Die experimentellen Arbeiten von Ernst Frey am Kaninchen hatten gezeigt, daß das Tier auf Wasserzufuhr regelmäßig reagiert mit der sog. „Wasserdiurese". Dieser Effekt blieb aber meist aus, wenn man den Tieren vorher Narkotica gereicht hatte. Die Urinmenge zeigte dann keine Vermehrung, die Konzentration des Harns blieb unverändert.

Wenn die Verhältnisse beim Menschen analoge sind und wenn es erlaubt ist, die Fragestellung gegenüber derjenigen von Ernst Frey so zu modifizieren, daß man festzustellen sucht, ob bei bestimmter Diurese durch das Narkoticum die Urinausscheidung verändert werde, so war die Annahme gegeben, daß ein allfälliges Sinken der Urinmenge begleitet werde von einem Ansteigen der Urinkonzentration. Diese Konzentrationserhöhung mußte den Normalen charakterisieren gerade im Gegensatz zum Diabetes insipidus.

Bei dem normalen Menschen wurden ähnliche Versuche unseres Wissens nicht angestellt[1]).

Die Flüssigkeitszufuhr bestand aus Wasser und erfolgte halbstündlich (je 250 ccm). Als Narkoticum wählten wir Trional, weil seine Wirkung bei unserer Versuchsanordnung besonders gut zum Ausdruck gekommen war.

Tabelle VIII.

27. VII. 13. Versuch am Normalen.

Zeit	Wasser-zufuhr	Urin-menge	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	
5—6	500	34	2,03	0,732	0,266	1,842	0,626	—	—	Wasserzufuhr jede halbe Stunde je 250 ccm
6—7	500	266	0,35	0,199	0,529	0,308	0,819	0,010	0,026	
7—8	500	867	0,15	0,140	1,214	0,120	0,040	0,008	0,07	
8—9	500	645	0,20	0,257	1,657	0,101	0,651	0,008	0,05	8[10] 1 g Trional +0,5 g Veronal
9—10	500	570	0,23	0,234	1,33	0,123	0,701	0,010	0,057	
10—11	500	502	0,25	0,234	1,175	0,121	0,607	0,008	0,04	
11—12	500	703	0,26	0,263	1,469	0,118	0,829	0,009	0,06	
12—1	500	639	0,25	0,269	1,72	0,098	0,626	0,008	0,05	

[1]) Die hier mitgeteilten Versuche wurden von dem einen von uns ausgeführt und Herrn Dr. P., welcher die Liebenswürdigkeit hatte, sich uns zu diesem Zwecke zur Verfügung zu stellen.



Die ersten Morgenstunden zeigten ein allmähliches Ansteigen der Urinmengen. Sie fallen dann unter normalen Verhältnissen wieder ab und stellen sich mit geringen periodischen Schwankungen auf ein der Flüssigkeitszufuhr entsprechendes mittleres Niveau[1]). Hier bewirkt aber Trional in der Tat einen ungewöhnlichen starken Abfall, der wieder in charakteristischer Weise gefolgt ist von einem beträchtlichen Anstieg.

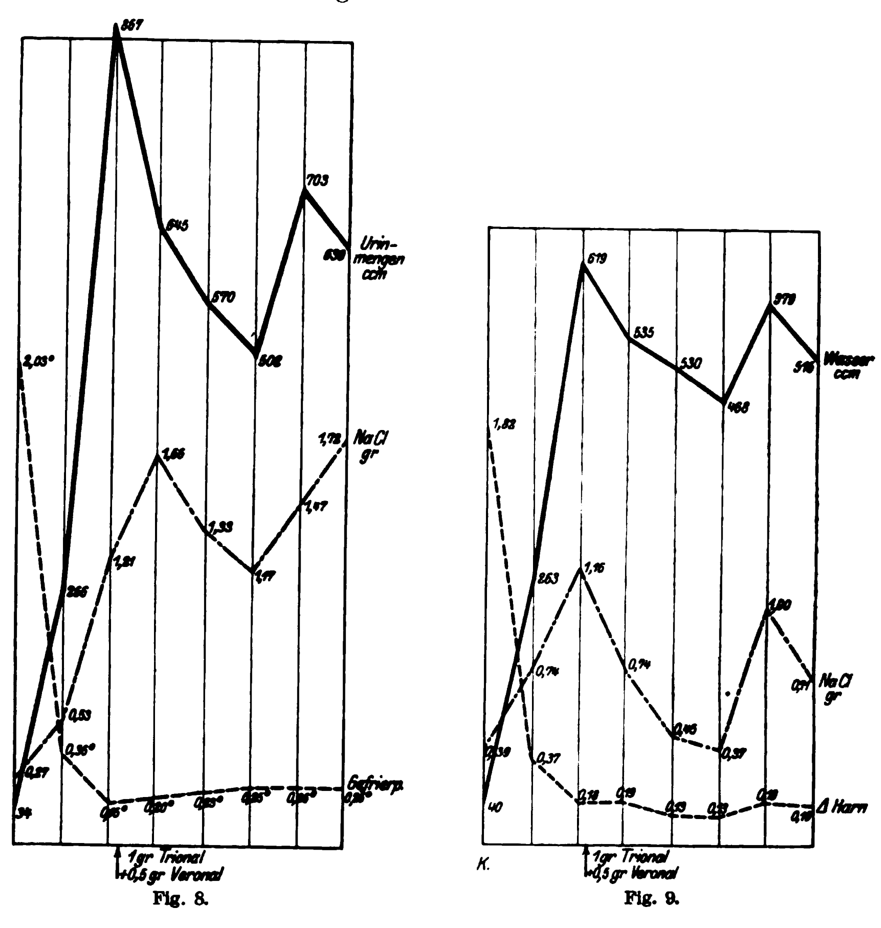


Fig. 8. Fig. 9.

Während unsere Erwartungen in diesem Punkte also bestätigt wurden, verhält sich die Konzentration des Urins aber sehr eigentümlich. Sie steigt keineswegs mit der sinkenden Urinmenge, sondern sinkt ebenfalls. Während die beiden Linien sich z. B. in der Vorperiode in typischer Weise kreuzen, gehen sie hier ziemlich parallel. Der Gefrierpunkt ändert sich kaum.

[1]) Wir verfügen über 2 derartige Versuche am Normalen; eine genauere Wiedergabe scheint uns überflüssig.

Dieses Resultat erforderte einen zweiten Versuch. Die Versuchsanordnung war genau dieselbe.

27. VII. 1913. Tabelle IX. Versuch am Normalen.

Zeit	Wasserzufuhr	Urinmenge	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	
5—6	500	40	1,82	0,982	0,393	1,375	0,550	—	—	je 250 ccm Wasserzufuhr jede halbe Stunde
6—7	500	263	0,37	0,281	0,736	0,244	0,642	0,014	0,036	
7—8	500	619	0,18	0,187	1,157	0,120	0,743	0,008	0,049	
8—9	500	535	0,19	0,140	0,739	0,123	0,658	0,009	0,048	8^{10} 1 gr Trional + 0,5 gr Veronal
9—10	500	530	0,13	0,082	0,454	0,112	0,594	0,013	0,068	
10—11	500	468	0,13	0,080	0,374	0,123	0,575	0,011	0,051	
11—12	500	579	0,19	0,176	1,003	0,119	0,689	0,014	0,081	
12—1	500	515	0,18	0,140	0,709	0,098	0,505	0,012	0,061	

Wieder sinkt die Urinmenge unter der Wirkung von Trional. Die Konzentration des Urins steigt aber nicht an.

Die hier festgestellte eigentümliche Erscheinung läßt nur die eine Erklärung zu, daß nämlich unter dem Einfluß des Narkoticums nicht nur die Flüssigkeitsmenge als solche in ihrer Ausscheidung behindert wird, sondern daß ebenso die in ihr gelösten festen Bestandteile retiniert werden. Der normale Organismus scheint die Fähigkeit zu besitzen, auf nervösem Wege die Elimination harnfähiger Stoffe zu bewerkstelligen. Diese Annahme stimmt gut überein mit den Resultaten der Versuche von Jungmann und E. Meyer, mit der Auffassung der Piqûre nach Claude Bernard als „Salzstich". Es gelang den Autoren der Nachweis, daß dieser rein mechanische cerebrale Reiz gefolgt ist von einem Anstieg der Salzausscheidung unabhängig von der gleichzeitig ausgeschiedenen Urinmenge. Wir erinnern an die Strychninmedikation bei Diabetes insipidus. Das Narkoticum kann den gegenteiligen Effekt haben.

Zusammenfassung.

1. Unter der Wirkung eines Narkoticums sinkt beim Diabetes insipidus die Menge des ausgeschiedenen Urins, seine Konzentration nimmt aber nicht zu.

2. Der Normale reagiert auf die Zufuhr von narkotisch wirkenden Stoffen ebenfalls mit Verminderung der Harnmenge ohne Zunahme der Harnkonzentration.

3. Der Organismus scheint über einen nervösen Mechanismus zu verfügen, welcher die Ausscheidung harnfähiger Stoffe unabhängig von der gleichzeitig entleerten Flüssigkeitsmenge direkt beherrscht.

4. Das Wesen des Diabetes insipidus besteht in einer nervösen Hypofunktion. Die Salzretention ist das Primäre. Das Salz häuft sich im Körper an, der Mensch reagiert mit Durstgefühl und vermag sich nur durch übergroße Wasserzufuhr von dem retinierten Salz zu befreien. Das Wasser spielt in der fraglichen Funktionsanomalie nur eine sekundäre Rolle.

Literaturverzeichnis.

1. Cow, Einige Studien über Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **69**, 393. 1912.
2. Engel, Über Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. **67**, 112. 1909.
3. Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Springer 1913.
4. Forschbach und Weber, Harn- und Salzausscheidung im Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. **73**, 221. 1911.
5. Frank, Über Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes insipidus. Berl. klin. Wochenschr. Nr. **9**, 393. 1912.
6. E. Frey, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese. Pflüg. Arch. **112**, 71. 1906. — Der Mechanismus der Coffeindiurese ibid. **115**, 175. 1906. — Der Mechanismus der Quecksilberdiurese. Ibid. **115**, 223. 1906. — Die Hinderung der Wasserdiurese durch die Narkose. ibid. **120**, 66. 1907. — Eine Analogie zur Salzdiurese? Die Harnvermehrung nach Nervendurchtrennung. ibid. **120**, 154. 1907.
7. Gerhardt, Diabetes insipidus. Nothnagel VII./I. 1900.
8. Jungmann und E. Meyer, Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **73**, 49. 1913.
9. Erich Meyer, Über Diabetes insipidus und andere Polyurien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **83**, 1. 1908.
10. — Über Diabetes insipidus. Deutsche Klinik. XIII. 2. Ergänzgsbd., 271. 1911.
11. Schäfer, Die Funktionen des Gehirnanhanges. Bern, 1911. Drechsler.
12. Seiler, Über das Wesen des Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. **61**, 1. 1907.
13. Talquist, Untersuchungen an einem Fall von Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. **49**, 181. 1903.



(Aus der medizinischen Klinik in Basel [Direktor: Prof. Dr. Rud. Stähelin].)

Über anaerobe Bakterien.

Bedeutung derselben für die Klinik, als Ursache jauchiger Eiterungen mit besonderer Berücksichtigung der jauchigen Empyeme.

Beitrag zur Methodik der Anaerobenzüchtung.

Von

Dr. Rud. Massini,
I. Assistenten der Klinik.

Mit 5 Textfiguren und 4 Tafeln.

(Eingegangen am 14. Juli 1913.)

I. Einleitung.

Während in jedem klinischen Laboratorium die Untersuchung auf aerobe Bakterien in eitrigem Material zur gewöhnlich ausgeübten Untersuchung gehört, so wird die Untersuchung auf Anaeroben nur ausnahmsweise angestellt.

Das Material, das in der Literatur zur Verfügung steht, ist demnach sehr gering und besteht nie aus größeren Reihen, sondern aus einzelnen Fällen. —

Es ist daher auch über die Bedeutung der Anaeroben für die Klinik, speziell für die menschliche Pathologie, bis jetzt noch sehr wenig bekannt. Es sind allerdings bei manchen Krankheiten schon sehr vielerlei anaerobe Bakterien beschrieben worden, aber bei den meisten Autoren bleibt die Rolle, die sie im pathologischen Prozesse spielen, noch ganz unsicher, mit Ausnahme derjenigen des Bacillus tetani, des Bac. botulinus des Bac. des malignen Oedems, des Welch-Fränkelschen Bacillus beim Menschen und des Bac. des Rauschbrandes bei Tieren. Diese Bacillen habe ich im folgenden nicht mehr weiter berücksichtigt.

Es hat dies in der schweren Züchtbarkeit einen Grund und wohl den Hauptgrund und es ist wohl nicht zufällig, daß gerade die am meisten bekannten anaeroben Bakterien Sporen bilden und so zum Teil auf eine relativ einfache Art von ubiquitären nicht Sporen bildenden Bakterien (Koli, Streptokokken und Staphylokokken usw.) relativ leicht getrennt werden können. Die Folge der schweren Züchtbarkeit ist, daß sich nur wenige Arbeiter an gut eingerichteten Instituten die Mühe und die Zeit nehmen können, bei gewöhnlichen bakteriologischen Untersuchungen auf Anaeroben fahnden zu können. Es kommt daher nur wenig brauch-



bares Material zusammen. Da die meisten Anaeroben in den bekannten Nährböden nur spärlich wachsen, so wird es auch schwer, Tierversuche, Versuche über Giftproduktion, Agglutination usw. anzustellen, so daß es nicht leicht fällt, sich über die Wirksamkeit dieser Bakterien und darüber, ob sie Saprophyten oder Parasiten im weitesten Sinne sind, ein Urteil zu bilden.

Die schwierige Züchtbarkeit ist aber nicht der einzige Grund für die stiefmütterliche Behandlung der anaeroben Bakterien in der Klinik, ein weiterer Grund ist der, daß sie oft für Versuchstiere nicht pathogen oder doch sehr wenig pathogen sind. Trotzdem spricht das nicht dagegen, daß sie bei Erkrankungen des Menschen wichtig sein können.

Ein dritter Grund liegt wohl darin, daß sie gelegentlich mit anderen, nicht anaeroben Bakterien verwechselt werden (anaerobe Streptokokken mit aeroben). Wenn dann in der Kultur nichts angeht, trotzdem in dem Originalpräparate Bakterien gesehen werden, nimmt man an, die betreffenden Mikroben seien schon abgestorben (Widal).

Trotz alledem ist nun in den letzten Jahrzehnten, hauptsächlich von französischer Seite aus, ein ziemlich gutes Material über die anaeroben Bakterien zusammengetragen worden und es hat sich dabei herausgestellt, daß sich anaerobe Bakterien beinahe in allen mit der Außenwelt kommunizierenden Körperhöhlen des Menschen und der Tiere aufhalten können und daß sie bei eitrigen Erkrankungen fast aller Organe angetroffen worden sind. Es sind zum Teil die gleichen Bakterien, welche man einesteils in der Umgebung des Menschen und in seinen Körperhöhlen, anderenteils in den erkrankten Partien antreffen kann. Es spricht diese Ubiquität wenigstens einiger der Anaeroben nicht gegen eine Bedeutung in der Pathologie, ist doch ähnliches z. B. beim Tetanus und anderen Bakterien bekannt, an deren Wichtigkeit für menschliche und tierische Erkrankungen niemand zweifelt. Selbst anerkannt meist saprophytisch im Mensch lebende Bakterien wie das Bacterium coli commune können pathogene Eigenschaften erwerben, allerdings nur unter bestimmten Umständen.

Die klinische Bedeutung der Anaeroben zu bewerten, ist nun noch viel schwieriger, wegen Mangel an vergleichbarem Material aus den Kliniken, außerdem kommen hier häufiger als es bei den Aeroben der Fall ist, Gemische mit aeroben Bakterien vor, oder es sind mehrere Arten von Anaeroben vorhanden, oder endlich es treten mehrerlei Aeroben und Anaeroben auf. Dabei erhebt sich nun die Frage: welches ist der primäre Schädling? welche sind sekundär? Andererseits gibt es auch genug Fälle, bei welchen eine oder mehrere Anaerobenart die einzigen gefundenen Bakterien sind. Aber auch hier kann die causa morbi ein nicht auffindbarer oder nicht leicht züchtbarer Mikroorganismus sein (Spirochaete pallida, Tuberkelbacillus) oder derselbe kann schon zugrunde gegangen



sein, und die anaeroben Bakterien wachsen nur auf dem durch den primären Bacillus verändertem Gebiet. — Ich gebe im folgenden eine kurze Zusammenstellung der wahrscheinlich durch Anaeroben verursachten Erkrankungen des Menschen, oder derjenigen, welche doch unter deren wesentlichen Mitwirkung entstanden sind, und zwar nach Gruppen von Organen geordnet.

Wohl die meisten und die frühesten Untersuchungen über die Anaeroben beziehen sich auf die im Abdomen befindlichen Organe, hauptsächlich auf den Inhalt des Darmkanals; die hier gefundenen Bakterien gehören meist zu den reinen Saprophyten und sind zum größeren Teil Anaeroben.

Straßburger nimmt an, daß ein Drittel des ganzen normalerweise ausgeschiedenen Kotes aus Bakterien besteht. Im ganzen Tage werden 128 Millionen ausgeschieden; beim Versuche zu züchten, wachsen aber außer Koli und gelegentlichen einzelnen Streptokokken, Staphylokokken, Milchsäurebacillen und Proteusarten keine Bacillen in nennenswerter Menge. Es ist nun häufig angenommen worden, die auf Platten nicht angehenden Bakterien seien abgestorbene oder wenigstens nicht mehr züchtungsfähige Bakterien. Dies ist nun nicht der Fall, sondern wie Cohendy durch Kultur nachgewiesen hat, besteht ein großer Teil der im mikroskopischen Präparate sichtbaren Bakterien aus lebenden Anaeroben (77%).

Rodella findet mit der Methode der hohen Schichten acht anaerobe Arten im Stuhl von Säuglingen. Tissiers beschreibt bei ein- bis fünfjährigen Kindern zum Teil ähnliche Arten wie Rodella und zeigt zugleich, wie sich die anaerobe Flora mit der Änderung der Nahrung des Kindes ändern kann (s. a. Distaso, Bienstock).

Des weiteren konnte Debono aus normalem Stuhle sechs anaerobe Bakterien züchten, welche proteolytisches Ferment besaßen. Zu diesen Bakterien gehört auch der von Klein aus dem Peritoneum einer Leiche gezüchtete Bacillus cadaveris sporogenes. Im Dünndarm herrschen ähnliche Verhältnisse, wenn sich auch die einzelnen Arten in ihrem Mengenverhältnis stark verschieben.

Gilbert und Lippmann untersuchten die normalerweise vorhandenen Bakterien im Appendix und fanden auch hier mehr Anaeroben als Aeroben.

Inwiefern diese oben genannten Bakterien ein rein saprophytisches Leben führen und ob das nicht gerade diejenigen Anaeroben sind, welche die durch Metschnikoff in der letzten Zeit beschriebenen Vergiftungen und damit Altererscheinungen im Körper hervorrufen, kann noch nicht gesagt werden. Ruß findet in einem periproktitischen Abszesse neben Streptokokken ein influenzabacillusähnliches anaerobes Bacterium und spricht demselben nur rein saprophytische Eigenschaften zu. Noch un-



aufgeklärt bleibt auch die Rolle, welche die Anaeroben bei Stauung im Darm, Ileus oder bei gelegentlichen enteritischen Zuständen spielen. Sehr interessant sind hier die von Roger und Garnier gemachten Untersuchungen, welche Autoren gefunden haben, daß bei experimenteller Occlusion des Darmes Anaeroben ins Blut übergehen können. Zu der Gruppe der Anaeroben, welche gelegentlich pathogene Eigenschaften annehmen können, oder wahrscheinlich pathogene Eigenschaften haben, gehört der von Klein bei einer Enteritis-Epidemie im St. Bartholomeus Hospital in London gefundenen Bacillus enteritidis sporogenes. Dieser selbe Bacillus wurde in der Milch für die Patienten des Spitals und später auch noch im Straßenstaub und im Flußwasser gefunden. Tavel konnte in einem peritonitischen Abszeß tetanusbacillenähnliche Anaeroben züchten. Veillon u. Zuber züchteten bei 22 Fällen von Appendicitis einmal aus geruchlosem Eiter Pneumokokken, 19mal waren Anaeroben und wenig Streptokokken und Kolibacillen, in zwei Fällen nur Anaeroben vorhanden. Ähnliches fand Perone. Die Bacillen, welche dabei meistens gezüchtet wurden, waren der Bacillus fragilis, perfringens (identisch mit dem Welch-Fränkel'schen Gasbacillus), Bacillus fusiformis, furcosus und der Staphylokokkus parvulus.

In einer sehr lesenswerten Arbeit zeigt Runeberg das sehr häufige Vorkommen von Anaeroben bei perityphlitischen Abszessen und bestätigt die Angaben der französischen Autoren, daß die anaeroben Bacillen stets an Zahl dominieren. Es sind dies der Bac. thétoides, fusiformis, ramosus, ramosoides, anaerobicus alkaligenes, perfringens, pseudotetanus, fusiformis, Micrococcus parvulus.

Zusammen mit anderen Bakterien wurde der Gasbacillus in einem Fall von Leberabszeß durch Monod gefunden. Der Autor glaubt wohl mit Recht an einen Ursprung dieser Bakterien aus dem Darm. Daß der Gasbacillus Pneumoperitonitis, Gallengang- und Leberinfektion machen kann, hat Welch bei drei Fällen im Journal des John Hopkins Hospitals beschrieben. Über weitere Fälle von Perforationssperitonitis nach Typhus, Ileus, Gallengangskrankheiten berichtet Welch und Flexner. Eine vom Darm ausgehende nach Durchbruch eines tuberkulösen Geschwürs entstehende Gasphlegmone, durch den Gasbacillus verursacht, beschreibt Menereuil. Bei einem nach Perforation eines Ileocoecalcarcinoms entstehenden Abszeß fanden Ghon und Sachs einen beweglichen, sporentragenden, grampositiven, Gelatine verflüssigenden Bacillus, welcher gleichfalls Gasgangrän verursachen soll.

Außer bei eigentlichen Darmerkrankungen sind aber Anaeroben bei einer großen Zahl offenbar auch vom Darme ausgehenden Erkrankungen gefunden worden. A. Gilbert und Lippmann fanden in Gallensteinen sehr oft Anaeroben, manchmal zusammen mit Koli, in 6 von 16 Fällen aber nur Anaeroben und zwar die von der Veillonschen



Schule isolierten Streptococcus anaerobius, Bacillus fragilis, nebulosus, funduliformis, serpens, thetoides, Micrococcus fötidus, den Enterococcus. Die gleichen Autoren züchteten Anaeroben aus Ascites. Die Fälle von positivem Befund gingen parallel mit der Zahl der Punktionen. Auch ein Fall von Pleuritis putrida, ausgehend von einem Leberabszeß nach Cholangitis gehört hierher (Fall 8 von Guillemot, Hallé, Rist). Wir sehen also, man findet im Darm schon normalerweise Anaeroben, bei Erkrankungen und zwar hauptsächlich fötiden Eiterungen sind Anaeroben zum mindesten neben Aeroben gefunden worden, häufig sind sie aber auch die allein zu findenden Krankheitserreger.

Wie der Darm, so besitzen auch die in denselben führenden Drüsengänge eine Anaerobenflora (Pankreasgänge: Gilbert und Lippmann, Gallengänge: Gilbert und Lippmann). Sogar bei tropischen Leber- und Gehirnabszessen wurden in Fällen, wo keine Amöben angeschuldigt werden konnten, Anaeroben nachgewiesen (Legrand und Axisa).

Ganz ähnliche Verhältnisse wie beim Darme finden wir beim Urogenitalsystem, besonders beim weiblichen. Auch hier sind schon normalerweise anaerobe Bakterien (Streptokokken und Stäbchen) vorhanden. Krönig findet in der Vagina anaerobe, nicht näher bestimmte Kokken, auch ohne daß Erkrankungen vorgelegen haben (S. 60). Ebenso fand er im Zervix normaler Frauen gasbildende, anaerobe Bacillen (S. 178). Diese Anaeroben sind wohl als Saprophyten aufzufassen und stammen aus dem Darm, können aber invasive Eigenschaften erhalten. Jean Hallé isolierte eine große Zahl anaerober Bakterien aus normalem Scheidensekret, und zwar konnte ein großer Teil der im Darm und seinen Erkrankungen gefundenen Bakterien rein gezüchtet und als mit diesen identisch bestimmt werden.

Ganz analog wie bei den Erkrankungen des Darms konnte nun auch bei Erkrankungen des Genitalkanals und dessen Adnexen Anaeroben in vielen Fällen gezüchtet werden zusammen mit Aeroben oder allein, und zwar sind es die Anaeroben, welche den Eiterungen ihren putriden Charakter geben (Hallé).

Desgleichen hat Jeanin 1902 bei putriden puerperalen Jnfektionen Anaeroben gefunden, zwar meist zusammen mit aeroben Bakterien, aber auch Anaeroben allein. Auch hier sind die Anaeroben schon normalerweise in der Scheide vorhanden. Es sind die gleichen Formen, welche diese Erkrankungen machen und welche von anderen Autoren bei anderen Erkrankungen beschrieben worden sind.

Sehr zahlreich sind die Angaben über den Befund von Anaeroben bei Genitalerkrankungen der Frau, aber selten nur sind die Bakterien genauer bestimmt worden, meist findet sich nur die Angabe, daß es Anaeroben sind. In den wenigsten Fällen der Literatur sind Reinkulturen angelegt worden, und ohne diese hat ein Befund

wenig Wert für die Erforschung der ursächlichen Rolle der Anaeroben. Rist züchtet zahlreiche Anaeroben bei fötiden Salpingitiden zusammen mit Bacterium coli oder allein. Bei nicht fötiden Fällen fehlen sie. Die rein gezüchteten Anaeroben sind die gleichen wie sie die Veillónsche Schule bei anderen fötiden Eiterungen gefunden hatte. Rist und Mouchotte sahen Anaeroben bei Infektionen nach Abort, zweimal zusammen mit Aeroben, einmal allein. Bei putrider Bartholinitis sind von Veillon schon 1893 Anaeroben gezüchtet worden. Bei Parametritis nach septischem Abort wurde von Axel Wallgreen 6 Anaerobenarten (4 Kokken, davon einer ähnlich dem von Menge, und zwei Stäbchen) isoliert. Bei derselben Patientin fand sich ein metastatischer Hirnabszeß mit den gleichen Bakterien. Auch eine von Gourand beobachtete Puerperalinfektion mit metastatischer Pulmonalgangraen, hervorgerufen durch 3 nicht genauer bestimmte anaerobe Bakterien, gehört in diese Gruppe. Ob der von Bremer 1888 publizierte Fall von infizierten artifiziellem Abort durch anaerobe Bakterien entstanden ist, oder ob die bei der Sektion gefundene Schaumbildung der Organe erst post mortem entstanden ist, ist nicht sicher. Sehr häufig wurden Anaeroben von Krönig gefunden, und zwar sowohl bei sehr geringen pathologischen Veränderungen (geringes Fieber im Wochenbett) als auch bei schweren septischen Erscheinungen und Lokalinfektionen, einmal wurden auch anaerobe Bakterien aus dem kindlichen Blute gezüchtet. Infektion wahrscheinlich durch das mütterliche Fruchtwasser (Zusammenstellung von 30 Fällen S. 301). In neuester Zeit berichtet Grützner über einen Fall von Abort, bei welchem anaerobe Staphylokokken aus einem fötiden dünnen Eiter gezüchtet wurden, und Hüssi konnte aus dem Blute einer an Sepsis leidenden Patientin zweierlei Anaeroben züchten. Im 6. Falle der von Hüssi publizierten Fälle von puerperaler Sepsis wuchsen Anaeroben aus dem Blute in Reinkultur, einmal auch in Zusammenhang mit Aeroben. Die gleichen anaeroben Stäbchen fanden sich auch in Herpesbläschen und im Urin bei einer später auftretenden Pyelitis. Die Bakterien wurden nicht isoliert, ebenso nicht bei Burckhardt. Sehr interessant sind die Ausführungen Schottmüllers über den Streptococcus putridus, den Gasbacillus und den Tetanusbacillus bei Puerperalerkrankungen. Er hält den Streptococcus für streng pathogen für den Menschen und spricht ihm invasive und gewebseinschmelzende Eigenschaften zu. — Bei septischen Abszessen wurde der Streptokokkus in 29% angetroffen (Staphylokokken 26%, Koli 19%, die anderen Bakterien noch seltener).

Daß die Physometra durch den Gasbacillus verursacht wird, ist schon längst bekannt (Welch und Jeanin). Auch in dem von Ghon und Mucha beschriebenen Fall von Peritonitis nach Exstirpation eines Uterusmyoms ist der Einwirkung des Gasbacillus zuzumessen.



Kisskalt isolierte aus einem in die Scheide durchgebrochenen Abszesse den Bac. funduliformis.

Bei Erkrankungen der männlichen Genitalorgane sind die Anaeroben von Cottet nachgewiesen worden und zwar meist in fötidem Eiter periurethraler Abszesse, in einem Falle auch bei nicht stinkendem Eiter. Über zahlreiche Erkrankungen von Urogenitalerkrankungen des Mannes durch den Gasbacillus verursacht, wird durch Welch-Flexner und Dunham berichtet.

Ganz ähnlich wie bei den Erkrankungen der Bauchorgane und der unteren Hälfte des Menschen, bildet auch die Mundhöhle (Lewkowicz: Mundhöhle des Säuglings) mit ihren Nebenhöhlen und Drüsenausführgängen (Gilbert und Lippmann: Ductus Stenonianus und Ductus parotidis beim Hund), bei den Erkrankungen des Kopfes und des Thorax die Eingangspforte und die Brutstätte für zahlreich anaerobe Bakterien, pathogene und nichtpathogene. Wohl am besten sind die Verhältnisse bei Ohreiterungen und ihren Folgen studiert worden. Eduard Rist hat 1898 die vom Ohre ausgehenden Jnfektionen untersucht. Er findet bei fötiden, älteren Ohreiterungen stets Anaeroben, meist in Verbindung von Nichtanaeroben, nur ein einziges Mal waren nur Anaeroben vorhanden. Auch er glaubt, daß die Anaeroben via Tube vom Mund aus in das Ohr gelangen. Die Komplikationen, welche bei Erkrankungen des Ohres vorkommen, sind äußerst mannigfach. In erster Linie sind Sinusthrombosen, Gehirnentzündungen beschrieben worden (Rist). Besonders zahlreich sind die Angaben über die vom Ohr ausgehenden Fälle von Meningitis. Hierher gehören die vier von Ghon, Mucha und Müller beschriebenen Fälle, — bei welchen vier Anaerobenstämme isoliert wurden, von denen vielleicht je zwei identisch miteinander sind, jedenfalls aber sehr verwandt (s. a. Schottmüller). Natürlich kommen Hirnabszeß und Meningitis auch vor als Metastasen von Erkrankungen anderer Organe aus (Axel Walgreen: Hirnabszeß nach Beckenabszeß, Klinger nach Insektenstich). Eine traumatische durch den Gasbacillus hervorgerufene Meningitis wurde durch Hitschmann und Lindenthal veröffentlicht. — Meningitis durch anaerobe, milzbrandähnliche Stäbchen verursacht, ohne daß ein primärer Herd gefunden wurde, wird von Heyde publiziert. Der Ausgangspunkt ist hier am wahrscheinlichsten, trotz dem negativen, Befund die Mundhöhle oder eine ihrer Nebenhöhlen. Aber nicht nur auf dem Lymphwege, auch auf dem Blutwege werden vom Ohre aus wie von anderen erkranten Organen Metastasen berichtet. So entsteht, wie Guillemot gezeigt hat, der größte Teil der Erkrankungen an Lungengangrän durch Metastasierung vom Ohr aus. Es konnten zum Teil die gleichen Anaeroben aus den Gangränherden gezüchtet werden wie aus dem Ohreiter (in einem Falle wurde der Bacillus fragilis aus dem Blut gezüchtet bei einer solchen Erkrankung)



Schon vorher hatte Veillon und Zuber über einen Fall berichtet, auch später wurde die otogene Entstehung von Lungengangrän häufig bestätigt (Guillemot, Hallé und Rist) auch einer unserer Fälle gehört hierher.

Zum gleichen Organsystem gehören die von Monier gefundenen Zahneiterungen. Auch hier waren es die gleichen Anaeroben der Schule von Veillon und Zuber. Heyde findet gasbacillenähnliche Anaeroben in einem Wangenabszeß.

Wie bei dem nahen Konnex der Respirationsorgane mit der Mundhöhle zu erwarten steht, sind auch bei Erkrankungen dieses Systems eine große Zahl von Erkrankungen, durch Anaeroben oder durch deren Mithilfe erzeugt, bekannt geworden, und zwar spielen gerade bei den Erkrankungen der Lunge, trotzdem man dies wegen des großen Sauerstoffgehaltes derselben nicht erwarten konnte, die Anaeroben eine große Rolle, d. h. wenigstens werden sie sehr häufig angetroffen. Die Lunge scheint ähnlich wie das Gehirn geradezu eine Prädispositionsstelle für die Ansiedlung von Anaeroben zu sein. Von den Lungenerkrankungen kommen hier hauptsächlich in Betracht: a) die Lungengangrän, b) die Bronchitis putrida, c) die Pleuritis putrida.

Ich bespreche diese Krankheiten einzeln und etwas ausführlicher, weil der größte Teil meiner Fälle hierher gehört und weil sie nicht sehr selten anzutreffen sind. Der primäre Herd liegt nun sehr oft nicht im Respirationstraktus selbst, sondern die Erkrankungen sind durch Kontaktinfektionen von den Verdauungsorganen oder auf metastatischem Wege von fötiden Gehirnabszessen oder, wie das am häufigsten der Fall ist, von Ohreiterungen (wie oben beschrieben) ausgegangen.

Die Lungengangrän entsteht nach Fränkel entweder embolisch oder von den Luftwegen aus, oder sie entsteht im Anschluß an schon bestehenden Erkrankungen der Lunge (Abszesse usw.). Daran schließen sich noch Fälle von direkter Kontaktinfektion vom Darm aus durch das Zwerchfell (siehe weiter oben). Über die Anzahl der zu den einzelnen Gruppen zu rechnenden Fälle ist es schwer sich ein Bild zu machen. Ein sehr häufiges und auch ein sehr typisches Krankheitsbild ist die otogene embolische Form der Lungengangrän. Bei Guillemot sind es von 14 Fällen 7, welche in diese Gruppe gehören, und welche einen wesentlichen Teil aller Erkrankungen der Gangrän ausmachen.

Dieulafoy nennt die chronische Mastoiditis eine ebenso bösartige Erkrankung wie die chronische Appendicitis. Bei Fränkel sind (S. 546) unter 185 Fällen allerdings keine erwähnt, bei dessen Statistik sind aber „metastatische gangraenöse Prozesse kleineren Umfanges“ nicht mit inbegriffen. —

Es handelt sich hier meist schon um chronische, oft schon seit Jahren bestehende Otorrhöe und Mastoiditis, welche oft nicht beobachtet wird, und zu welcher dann ohne besondere Ursache, oder manchmal im An-



schluß an ein Wiederaufflackern der primären Erkrankung die Zeichen der Sepsis und der Lungengangrän auftreten. Sinusthrombose kann fehlen oder vorhanden sein (zu letzterer Gruppe gehört auch unser Fall). Außer den auf otogene Infektion zurückzuführenden Fällen sind wahrscheinlich an Zahl ebenso groß oder größer, die im Gefolge von Bronchitis putrida und Bronchiektasien auftretenden Lungengangränfälle (Guillemot 4 von 14 Fällen, Fränkel 18 von 85 Fällen). Auch hier besteht die Bronchitis oft schon lange Zeit, die Zeichen der Gangrän treten manchmal plötzlich auf.

Andere Formen, nach Pneumonie, besonders Influenzapneumonie, bei Tuberkulose, stehen an Häufigkeit weit hinter den vorgenannten zurück. Der weitaus am häufigsten angetroffene Bacillus ist der Bacillus ramosus (Guillemot). Derselbe dringt auch am weitesten in das gesunde Gewebe ein (Guillemot). Daneben finden sich aber noch eine große Anzahl anderer Anaeroben, weniger zahlreich und weniger konstant. Der Häufigkeit nach geordnet sind dies: Bacillus fragilis, Mikrococcus fötidus, Bacillus funduliformis, serpens, fusiformis, Spirillum nigrum, Mikrococcus parvulus, Bacillus perfringens, anaerobe Streptokokken. Viel seltener sind Aeroben vorhanden (in einem Falle von 14 waren nur Anaeroben gewachsen (Guillemot). Unter den Aeroben ist einzig häufig anzutreffen der Streptococcus pyogenes; viel seltener Koli, Proteus, Weekscher Bacillus, Staphylokokken.

Über Bronchitis putrida existieren im ganzen noch sehr wenige bakteriologische Berichte. Es sind im Sputum schon Anaeroben gefunden worden, immerhin ist besonders bei der schweren Isolierungsmöglichkeit eine Untersuchung des Sputums unsicher, da sehr leicht Verunreinigungen auch anaerober Natur aus der Mundhöhle die Oberhand gewinnen können.

Relativ leicht gelingt die Züchtung von anaeroben Bacillen bei Pleuritis putrida, da hier, wenn sie nicht im Anschluß an eine in die Pleura durchbrechende Lungengangrän oder Kaverne entsteht, oft nur eine Bakterienart angetroffen wird.

Es ist schon früh einigen Autoren aufgefallen, daß stinkende Pleuritiden, oft sogar solche mit Gasbildung (spontan entstehender Pyopneumothorax) vorkommen können, ohne daß dabei Bacillen gefunden werden. Manchmal sah man dieselben auch im mikroskopischen Präparate, und wenn sie bei der gewöhnlichen anaeroben Kultur nicht wuchsen, so nahm man ein Abgestorbensein an (Widal). Andere dachten sogar an eine spontane Zersetzung des Pleurainhaltes. Levy war nun einer der ersten, welcher eine Reinkultur des anaeroben Gasbacillus aus einem spontan entstandenen Pyopneumothorax züchtete. Später folgten andere Autoren mit anderen anaeroben Bacillenstämmen bei fötider Pleuritis mit und ohne Gasbildung (Guillemot, Hallé, Rist, Niosi).



Dieulafoy teilte die übelriechenden Pleuritiden (Pleurésies ozéneuses) in drei Untergruppen ein.

1. Pleurésies fétides, übelriechender Eiter.

2. Pleurésies putrides, übelriechender Eiter mit Gasbildung.

3. Pleurésies gangréneuses, übelriechender Eiter mit Gangränfetzen.

Die beiden ersten Formen sind leicht voneinander zu halten. Die dritte ist, wenn sie typischen Befund von Gewebsfetzen gibt, bei der Probepunktion oder Operation ebenfalls leicht zu diagnostizieren. Sehr oft ist aber ein positiver Befund nicht vorhanden, so daß es manchmal vor kommen wird, daß eine gangränöse Pleuritis unter die erste oder zweite Gruppe einrangiert wird. Oft beginnt sie auch als Pleuritis der ersten und zweiten Gruppe. Die Trennung in Pleuritis fötida und putrida hat auch insofern eine Berechtigung, als es wahrscheinlich verschiedene Bakterien sind, welche stinkenden Eiter oder Fäulnis mit oder ohne Gasbildung erzeugen. — Die aus ozaenösen Empyemen gefundenen Bakterien sind folgende (Guillemot, Hallé, Rist): Bac. ramosus, fragilis, funduliformis, Micrococcus fötidus, parvulus, Gasbacillus, Bac. gracilis, nebulosus, fusiformis, Coccobacillus (Veillon-Morax). Die Autoren kommen zum Schlusse: Es gibt keine fötiden oder gangränösen Prozesse ohne Anaeroben. Fötidität und Gangrän ist nur ein quantitativer Unterschied.

Als Gasbildner ist besonders der Welch-Fränkelsche Bacillus (Bac. perfringens der Franzosen) zu nennen (Levy u. a.). Die stinkenden Empyeme entstehen selten primär als solche, meist sind sie fortgeleitet von Erkrankungen anderer Organe, auch bei den sog. primären Empyemen ist eine kleine Erkrankung der Lunge oder anderer Organe manchmal schwer auszuschließen. Primäre Empyeme mit Anaeroben sind von Niosi beschrieben worden. Eine anaerobe Streptothrixart wurde von Kurt Meyer aus einem Empyem gezüchtet. Die meisten Empyeme entstehen im Anschluß an eine fötide Eiterung der Lunge. Es sind hier vor allem zu nennen, die schon oben genannten Erkrankungen putride Bronchitis, Lungengangrän und Lungenabszeß. Weitere primäre Erkrankungen sind solche der umgebenden Organe des Mediastinums, Ösophagustumoren, Erkrankungen des Diaphragmas, subphrenische Eiterungen, Leberabszesse usw. Ein jauchiges Empyem kann als solches entstehen, oder es entsteht als seröse oder eitrige Pleuritis und wird erst später durch Infektion mit Anaeroben zersetzt. Der Beginn und der Verlauf der putriden Empyeme ist sehr oft ein schleichender, Schüttelfröste können vorhanden sein, kommen aber nicht immer vor, häufig sind dagegen starke Schweiße und Frösteln. Das Fieber ist meist nicht sehr hoch, es ist sehr unregelmäßig und kann ganz fehlen. Eigenartig im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Empyem ist der oft sehr rasche Verfall. Die Patienten werden mager und bekommen ein livides Aussehen. Der

Puls ist klein, der Appetit fehlt ganz. Die Prognose hängt in erster Linie von der primären Erkrankung ab. Als Therapie wurde Punktion, Thorakozentese mit oder ohne Rippenresektion angewandt.

Außer bei den oben erwähnten Krankheiten sind aber noch bei anderen Anaeroben gefunden worden, allerdings nur in vereinzelten Fällen.

So sollen einige Formen des akuten Gelenkrheumatismus durch Anaerobe erzeugt worden sein (Achalme, Thiroloix). (Der Bacillus Achalme ist wahrscheinlich identisch mit dem Bac. Welch-Fränkel.)

Nach Lippmann und Foisy entsteht auch Osteomyelitis durch Anaeroben, ebenso wurde von Otto Wyss ein anaerobes Bacterium (Bac. halosepticum) aus einer Osteomyelitis gezüchtet. Dasselbe fand sich dabei in Reinkultur und machte bei Kaninchen, in die Knochenhöhle injiziert, auch wieder Osteomyelitis. In der Krankengeschichte wird das toxämische Aussehen des Patienten besonders hervorgehoben. M. Heyde isolierte einen dem Micrococcus parvulus ähnlichen Coccus aus einem Eiter bei einer spontan entstandenen Epiphysenlösung.

Daß nach seniler Gangrän und daran anschließender Sepsis, Anaeroben im Blut gefunden werden können, ist nicht zu bezweifeln (Gilbert und Lippmann).

Eine Geschwulst bedingt durch eine anaerobe Streptothrixart beobachtete Neschzadimenko.

Es bildet dies einen Übergang zu den Aktinomycesarten, welche zum Teil auch rein anaerob wachsen (Silberschmidt, Wolff und Israel).

Daß auch die Spirochaete pallida und die Spirochaete dentium anaerob wachsen, dürfte bekannt sein (Schereschewsky, Mühlens, Hoffmann, Noguchi).

Auch in der Tierpathologie spielen die Anaeroben eine Rolle. Ich erwähne nur kurz die Krankheiten derselben. Es ist vor allem zu nennen der schon sehr gut studierte Rauschbrand. Der Erreger des Bradsotes ist ein Anaerobe, ferner der Nekrosebacillus (Actinomyces) (Flügge, Ernst, Roux), der Erreger des seuchenhaften Abortes der Rinder (Bang, Nowac, Preisz).

Nach allem, was in der Literaturübersicht gesagt wurde und bei aller Kritik dürfen wir folgendes behaupten: Die Anaeroben können für sich Infektion machen und haben invasive Eigenschaften, denn sie sind allein und in Reinkultur in kranken Organen angetroffen worden (Abszesse, Phlegmonen, Pleuritis putrida, Bronchitis fötida, Sepsis). Sie dringen im Gewebe bei Gangraena pulmonum am weitesten vor gegen das gesunde Gewebe (Hallé). Sie sind in der größten Zahl der Fälle aber nicht ausschließlich die alleinigen Erreger des fauligen Geruches von Eiterungen. Es sind bei fast allen Untersuchungen, welche fötide Eite-



rungen betrafen, Anaeroben gefunden worden, wenn gehörig darnach gesucht wurde. Man kann in Reinkulturen diesen fötiden Geruch wahrnehmen. Dieser Geruch beruht auf einer weitgehenden Destruktion des Eiweißes, welches zum Teil unter Gasbildung, zum Teil ohne dieselbe vor sich geht. Es ist bis jetzt noch nicht zu entscheiden, ob alle Anaeroben gleiche Abbauprodukte liefern. Es scheint dies aber nicht der Fall zu sein, vielmehr glaube ich, daß jedes Bacterium seine eigenen Stoffe liefert zum Teil als Sekretion, zum Teil als aus den Bausteinen des Gewebes gewonnenes Produkt, wenigstens hat der fötide Geruch nicht immer die nämliche Eigenschaft.

Auch daß einige Bakterien Gas bilden, andere nicht, spricht dafür, daß der Abbau des Gewebes nicht immer die gleichen Wege geht. Das proteolytische Vermögen verschiedener Anaeroben gegenüber koaguliertem Eiweiß ist sehr verschieden. Die durch anaerobe Bakterien verursachte Eiterung sieht anders aus, als diejenige, welche durch Aeroben entsteht. Während durch diese ein dickrahmiger Eiter entsteht, mit wenigstens in der ersten Zeit gut erhaltenen Leukocyten, so ist der Anaeroben enthaltende Eiter daran zu erkennen, daß er meist dünnflüssig ist, oft fast serös durchscheinend. Es bildet sich sehr rasch ein Sediment in ihm, bestehend aus verfetteten oder ganz zerfallenen Leukocyten. Die Zahl der Bakterien kann entweder ähnlich wie bei den durch Aeroben hervorgerufenen Eiterungen klein sein, so daß man sie im Ausstrich im vielen Gesichtsfeldern nicht findet, oder die Anzahl ist größer, so daß man in jedem Gesichtsfeld viele davon sieht. Wenn aber in einem Eiter fast die ganze bestehende Trübung nur aus Bakterien besteht, so daß man in dem mit dem Eiter gemachten hängenden Tropfen fast nur eine gleichmäßige granulierte Fläche sieht und kaum einzelne Bakterien unterscheiden kann, so sind fast sicher anaerobe Bakterien vorhanden. Klinisch zeichnen sich die Infektionen mit Anaeroben aus durch starke Herabsetzung der gesamten Widerstandsfähigkeit der Kranken. —

II. Methodik.

Ebenso alt wie die Kenntnis von dem Vorhandensein anaerober Bakterien und wie die neuere Bakteriologie überhaupt, sind auch die meisten Methoden zur Züchtung derselben in ihren Prinzipien. Während aber auf dem Gebiete der aeroben Bakterien große Fortschritte in der Methodik gemacht worden sind, zunächst in der Isolierungsmöglichkeit durch das Plattenverfahren von Koch, und dann durch die Einführung elektiver Nährböden (z. B. Conradi-Drigalski-Endo für die Typhus-Coli-Gruppe) so sind für die Anaeroben noch fast keine Verbesserungen eingeführt worden. Im Anschluß an das erleichterte Auffinden und die Züchtigungsmöglichkeit der Aeroben sind dann für jeden Mikroorganismus die Immunitätsreaktionen studiert worden, so daß



wir im großen ganzen ziemlich gut darüber orientiert sind. Für die Anaeroben fehlt es in dieser Beziehung noch fast an allem. Eine Ausnahme macht hier nur der Bac. tetani und der Bac. botulinus. Die an dieser stiefmütterlichen Behandlung der anaeroben Bakterien trägt fast allein ihre schwere Züchtbarkeit und infolge davon die Umständlichkeit der Methoden. Ich möchte im folgenden nun über einige Versuche berichten, dieselben zu verbessern. Im Anschluß daran referiere ich über die gefundenen Bakterienarten. — Ich bin mir sehr wohl bewußt, daß ich noch sehr weit davon entfernt bin, eine wirklich einfache und für alle Bakterien brauchbare Methode zu besitzen, auch ist es nichts prinzipiell Neues, was ich bringe, dagegen glaube ich doch, daß die Züchtung durch die unten beschriebenen Untersuchungen einen Schritt weiter gebracht worden ist, und daß sie eine Basis abgibt, auf welcher weiter gearbeitet werden kann, bis wir eine vollkommene praktisch verwertbare Methode besitzen, wie für die aeroben Bakterien. Ich werde auch meine zahlreichen negativen Versuche kurz anführen, da sie für andere auf demselben Gebiet Arbeitende von Wichtigkeit sein können.

Zur Züchtung der Anaeroben existiert eine große Anzahl von Methoden, die sich aber auf einzelne Typen zurückführen lassen, welche schon früher angewendet wurden, und zwar für feste und flüssige Nährböden. Es würde zu weit führen alle Methoden hier zu besprechen, ich nenne hier nur die hauptsächlichsten Vertreter der Gruppen, soweit sie für unsere späteren Versuche in Betracht kommen, um dies nicht jedesmal wiederholen zu müssen. Fast alle beruhen darauf, daß der für das Wachstum der Anaeroben offenbar schädliche Sauerstoff entfernt oder von vornherein fern gehalten wird. Dies ist auf verschiedene Weise und in den verschiedensten Gefäßen geschehen, entweder durch Auspumpen der Luft (Roux) oder durch Auskochen (Roux, Liborius, Nikiforoff), durch Absorption mittelst O absorbierenden Substanzen (Nencki, Nikiforoff, Buchner, Dreuw), durch Zusatz von reduzierenden Mitteln zu den Nährböden (Hammerl, Kitasato und Weyl) oder von leicht oxydierbaren Substanzen, Zuckerarten und andern (Kitasato, Liborius) durch Verdrängung durch andere unschädliche Gase (Botkin, Blücher, Hene), durch Abschluß der Luft mittelst Glasplatten, Öl usw. (Legros, Rosenthal, Vignal, Streng, Dunham), durch Kombination mehrerer Methoden (Mory, Nicolle, Gruber, Noguchi), durch Impfung in hohe Schichten Agar mit oder ohne Überlagerung (Liborius, Veillon, Gasperini und Savini, Streng, v. Hibler, Schottmüller). Außer diesen obengenannten Methoden existiert aber noch eine andere Art, die vielleicht auch auf Sauerstoffentfernung beruht, aber auch noch auf anderen Vorgängen beruhen kann und welche sicher bei dem massenhaften Vorkommen



und Gedeihen der anaeroben Bakterien in der Natur die Hauptrolle spielt. Es ist dies die Züchtung zusammen mit anderen Bakterien, hauptsächlich Aeroben, oder mit lebendem Gewebe, tierischen oder pflanzlichen Ursprunges (Tarozzi, Wrzosek, Harras, siehe auch Grassberger und Schattenfroh, Novak).

Diese Methode der Züchtung mittelst lebenden Gewebes eignet sich sehr gut, wenn man nur darauf abzielt schnelles und kräftiges Wachstum von Anaeroben zu erhalten, da diese auf die Weise meist sehr gut wachsen und auch stark Gift produzieren, aber es haftet ihr der Mangel an, daß die Nährböden nicht oder nur mangelhaft sterilisiert werden, und daß dieselben nicht vorrätig gehalten werden können. Die Methode der gleichzeitigen Züchtung von aeroben und anaeroben Bakterien hat nur ganz beschränkte Verwendbarkeit für gewisse Experimente und gar keine für die Isolierung.

Jede dieser obenangeführten Methoden existiert in einer großen Anzahl von Varietäten; dies allein schon beweist, daß keine ein allgemein befriedigendes Resultat gibt. Es ist nun selbstverständlich, daß für verschiedene Zwecke verschiedene Nährböden dienlich sein können, und es ist klar, daß ein Nährboden zur Weiterzüchtung einer Reinkultur oder zur Bereitung von Toxinlösungen andere Eigenschaften haben muß oder wenigstens kann als ein solcher zur Isolierung und Reinzüchtung. Während wir nun zur Weiterzüchtung von Reinkulturen in den hohen Schichten von Liborius und den Gehirnnährböden von v. Hibler schon gut brauchbare Nährsubstrate besitzen, fehlt es noch vollständig an einer praktisch leicht anwendbaren Methode zur Züchtung von Reinkulturen aus Bakteriengemischen verschiedener Anaerobenarten oder gar aus Gemischen von Anaeroben mit Aeroben. Flüssige Nährböden sind überhaupt nicht anwendbar, da hier eine Isolierung fast unmöglich ist, wenn keine Reinkultur vorhanden ist,[1]) was übrigens bei der großen Ähnlichkeit der Anaeroben untereinander oder der Anaeroben mit Aeroben (z. B. Streptokokken und Staphylokokken) oft sehr schwer zu konstatieren ist. Sie sind hauptsächlich da angewendet worden, wo nur eine sporenhaltige Anaerobenart neben nicht sporenhaltigen Aeroben oder Anaeroben vorhanden war. In dem Falle können durch Erhitzen die nicht sporenhaltigen Bakterien abgetötet werden und die sporenhaltigen in der Flüssigkeit nach Entfernen der Luft gezüchtet werden. Von den Methoden mit festen Nährböden hat sich am meisten Anhänger die Liboriussche Methode der hohen Schichten erworben. Jedenfalls hat sie in der Isolierung neuer und schon bekannter Bakterien als Originalmethode oder als Modifikation derselben, z. B. Veillon, Schottmüller (Zylinderkulturen), am

[1]) Daß bei Anaeroben selten Reinkulturen in der Natur vorkommen und daß daher eine Spekulation auf eine solche falsch ist, wird weiter unten gezeigt.



meisten geleistet. Die Vorzüge derselben vor allen anderen sind zahlreich. Sie ist einfach anzuwenden, sie braucht keine anderen Apparate, als diejenigen, welches jedes klinische bakteriologische Laboratorium besitzt. Die Bakterien wachsen fast ohne Ausnahme, soviel wenigstens jetzt bekannt ist, gut in den Nährböden, sie gestattet ein fortwährendes Beobachten des Wachstums und ein jederzeitiges Abimpfen der Bakterien, die Bakterien halten sich ziemlich lang lebensfähig, die Kultur trocknet nicht schnell aus, Aber es haften auch dieser Methode, mit welcher auch ich meistens gearbeitet habe, einige Fehler an. Es ist gelegentlich sehr schwer, manchmal unmöglich, mit dieser Methode Bakterien aus einem Gemisch zu isolieren, wenn diese in der Minderzahl vorhanden sind, auch erfordert die Abimpfung aus den Röhrchen auch nach der Methode von Veillon immerhin eine ziemliche Übung. Die Plattenverfahren in zahlreichen Modifikationen haben den einen sehr großen Vorteil, daß die Abimpfung der einzelnen Kolonien infolge der guten, eventuellen mikroskopischen Kontrollierbarkeit sehr leicht ist. Es fällt daher nicht schwer, wenn überhaupt in einer Schale etwas angegangen ist, Reinkulturen darzustellen. Es stehen diesem Vorteile aber bis jetzt zahlreiche Nachteile gegenüber, die Züchtung ist umständlich, ohne spezielle Apparate nicht auszuführen, manchmal auch gefährlich (wenn Leuchtgas oder Wasserstoff verwendet wird). Der hauptsächlichste Nachteil aber ist der, daß überhaupt nicht alle anaeroben Bakterien auf oder in Platten leicht zu züchten sind. Es ist nun bei der Züchtung von anaeroben Bakterien daran festzuhalten, daß man ein möglichst sauerstoffreies Nährmedium gewinnt. Der Sauerstoff ist für die Anaeroben ein Gift, das auch noch in der schwächsten Konzentration wirksam sein kann. Dabei müssen wir aber nicht vergessen, daß in der freien Natur die anaeroben Bakterien bei Vorhandensein von Sauerstoff wachsen und es wäre von sehr großer Wichtigkeit, wenn wir unsere Nährböden so einrichten könnten, daß die Anaeroben auch bei Vorhandensein von Sauerstoff oder wenigstens bei einem nicht absoluten Fehlen desselben zum Wachstum zu bringen sind. Allerdings müßten diese sterilisierbar sein. Ich bin nun in beiden Richtungen vorgegangen und habe einesteils versucht die Anaerobiose auf eine relativ einfache Art möglichst vollständig herzustellen und die Nährböden so zu verbessern, daß ein etwas leichteres Wachstum erfolgt[1]). Ich habe nicht darauf gesehen ein Oberflächenwachstum zu erhalten, sondern daß in einer Petrischale, welche zur Abimpfung und Isolierung eben bis jetzt immer noch das bequemste Gefäß ist, gut getrennte Kolonien in gegossenen Agar erhalten werden konnten, so daß von der gleichen

[1]) Auch probierte ich katalytisch wirksame Stoffe, um eventuell die Symbiose mit andern Bakterien durch anorganische Fermente zu ersetzen, allerdings mit negativem Erfolg.



Aussaat eine große Zahl isolierter Kolonien zur Abimpfung zur Verfügung stehen und daß diese Kolonien mikroskopisch auf ihre Reinheit untersucht werden können. Zum Abimpfen habe ich Platinnadeln oder sterile Capillaren verwendet.

A. Versuche zur Vervollständigung der Anaerobiose.

Am einfachsten wäre es, wenn man zur Züchtung von Anaeroben das Vakuum nehmen könnte, aber abgesehen davon, daß dies zu erhalten nicht leicht gelingt, ist es außerordentlich schwer, ein Gefäß, das jederzeit leicht geöffnet werden muß, mehrere Tage luftdichthaltend herzustellen. Ich habe aus diesem Grunde und hauptsächlich auch weil größere Glasgefäße sehr leicht zerbrechlich sind, auf diese verzichtet und einen Eisenkessel herstellen lassen, welcher einen durch Kautschuk abgedichteten durch Schraubzwingen gehaltenen Deckel trägt[1]). An dem Deckel befinden sich zwei Schlauchansätze zum Anbringen von Gummischläuchen, der eine dieser hat auch auf seiner Unterseite einen Ansatz für eine Verlängerung durch Gummi oder Glas, X. Auch dieser Kessel schließt, wie zahlreiche Kontrollen gezeigt haben, bei starker Druckdifferenz innen und außen nicht absolut dicht, aber immerhin bedeutend besser als die käuflichen Glasgefäße (Exsiccatoren usw.). Er hat den Nachteil, daß man nicht zu den Schalen sieht. Diesen Nachteil habe ich aber immer nicht sehr stark empfunden, da zu genauer Besichtigung die Schalen doch aus dem Gefäß genommen werden müssen. —

Nach mannigfachen Modifikationen hat sich mir folgende Zusammenstellung praktisch erwiesen (Fig. 1 und 2).

Auf den Boden des Kessels kommt eine Glasschale, in dieselbe etwas Pryogallolpulver (ca. 10 g). In der Schale steht ein kleines Gestell, auf welches dann die Petrischalen (offen) resp. die Röhrchen gestellt werden. Der Kessel ist so groß, daß er leicht 6 Plattensätze zugleich enthalten kann. Der Kessel wird dann mit dem Deckel zugedeckt und verschraubt, wobei acht gegeben werden muß, daß der Ansatz mit der Verlängerung X mit dem Schlauchsystem, das zu der Flasche mit Lauge (B) (ca. 300 ccm 10%) der Wasserstoffbombe und dem Manometer führt, verbunden wird. Der andere Ansatz a wird Pumpe verbunden (siehe Fig. 2).

Zuerst wird die Luft bei a mittelst einer Wasserstrahlpumpe aus dem Kessel gesaugt, während g und e geschlossen ist. Die Flasche B wird so gelegt, daß die darin enthaltene Flüssigkeit das gebogene Glasrohr f nicht berührt, daraufhin wird a geschlossen, g geöffnet und aus

[1]) Bei einem neueren Gefäß wird der Luftabschluß mittels einem auf den Kessel genau aufgeschliffenen Deckel bewerkstelligt. Bei diesem ist kein Kautschuk nötig.

der Bombe Wasserstoff eingelassen, dann wird wieder wie beim ersten Male der Kessel mit der Pumpe bei a ausgesaugt, bei geschlossenem g. Daraufhin wird die Flasche B so gestellt, daß das Ende des Glasrohres f in die Flüssigkeit taucht. Wenn dann bei e Luft zugelassen

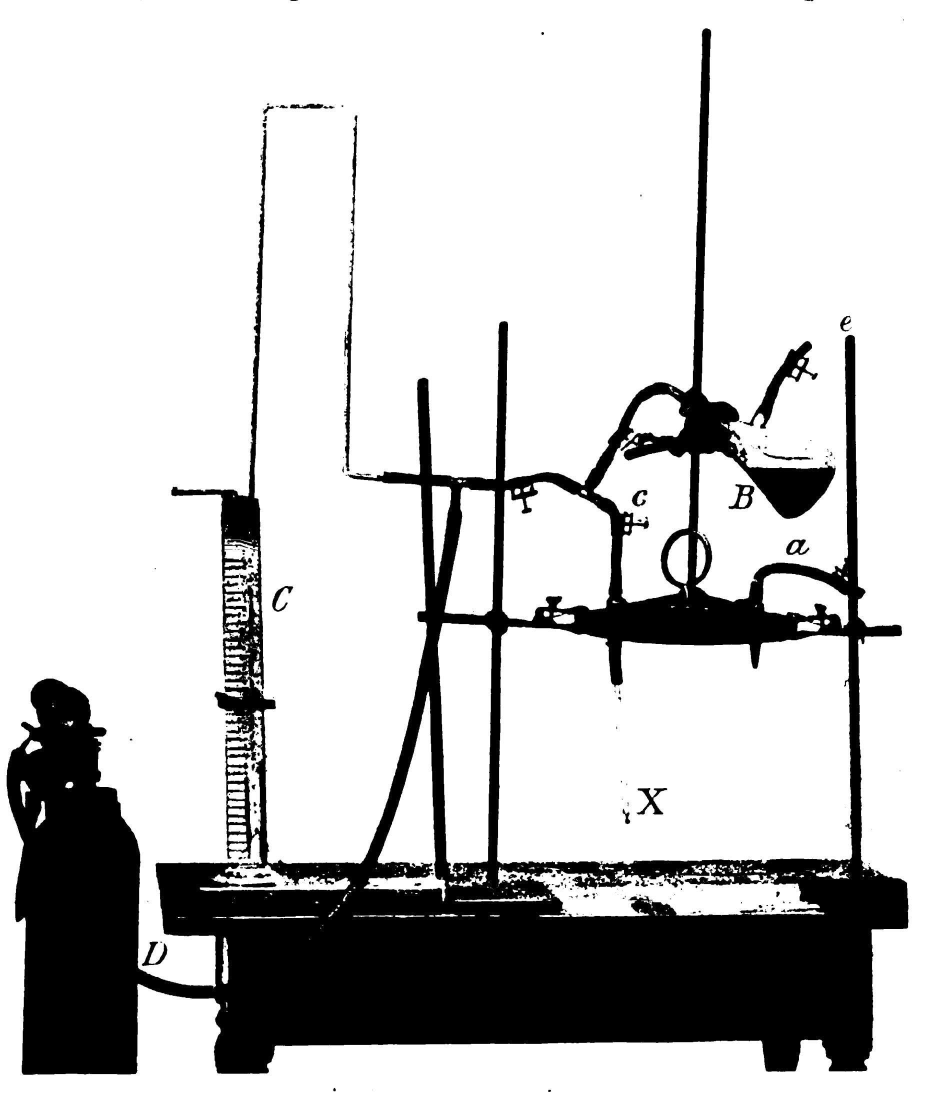


Fig. 1.

wird, fließt die Natronlauge langsam in den Kessel. Sobald der größte Teil der Flüssigkeit eingeflossen ist, wird bei d abgeschlossen. Der Rest der ausgesaugten Luft im Kessel wird durch Wasserstoff aus der Bombe D ersetzt. Der Apparat C dient sowohl als Manometer, als auch als Ventil, wenn aus irgend einem Grunde z. B. infolge eines Fehlers



im Regulierventil, der Druck im System zu hoch werden sollte. Die Regulierung des Zuflusses des Wasserstoffs geschieht sehr leicht bei Benützung eines Roth - Drägerschen Reduzierventils. Es wird meist nur soviel Wasserstoff zugelassen, bis der Druck im System ca. minus 5—7 cm Quecksilber beträgt.

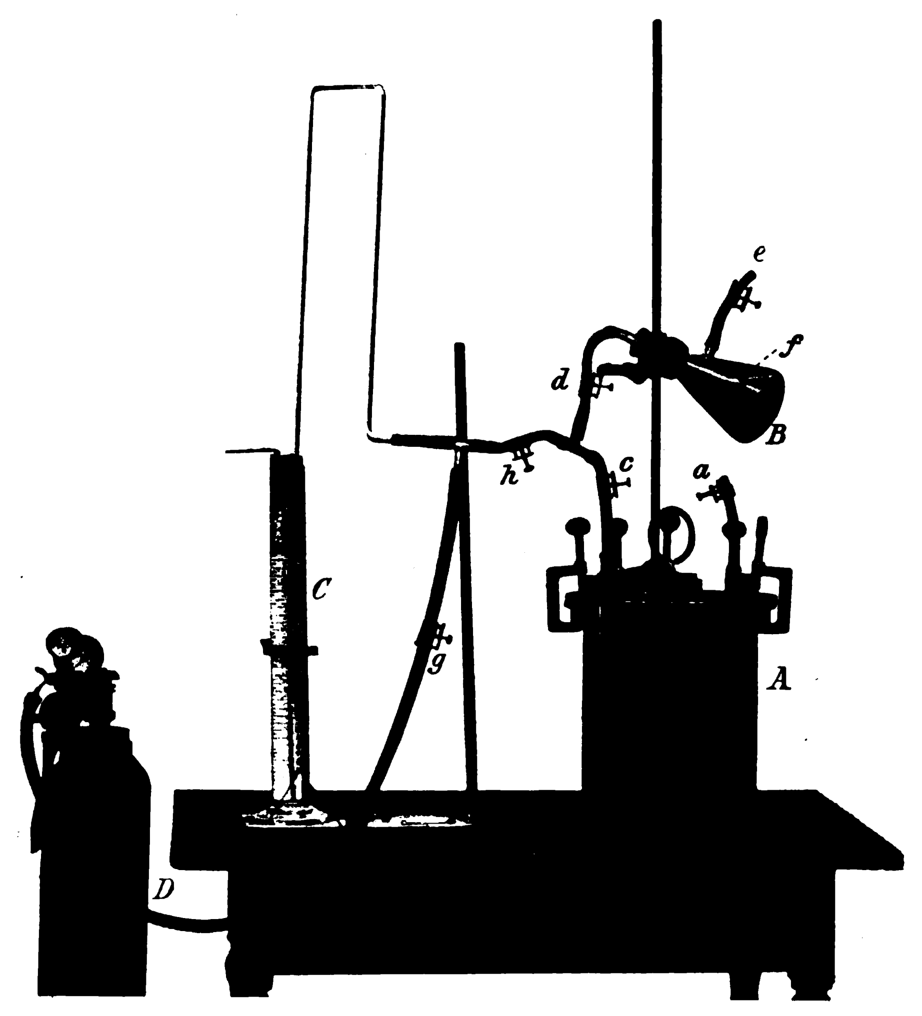


Fig. 2. Geschlossener Kessel.

Zur Füllung des Apparates benützte ich zuerst den im Kippschen Apparat hergestellten Wasserstoff, später käuflichen Stickstoff in Bomben, der sich aber sehr stark mit Sauerstoff verunreinigt erwies. Dieser Sauerstoff wurde dann auf folgende Weise nach Dennstett entfernt: Aus der Bombe wurde derselbe zuerst durch zwei große Zylinder mit Kupferchlorür gesandt. In letzter Zeit bezog ich Wasserstoff aus der

Fabrik Linde, welcher den Anforderungen auf Sauerstoffreiheit genügt, besonders da ja ein noch vorhandener kleiner Rest von Sauerstoff durch das Pyrogallol absorbiert wird.

Ich habe auf diese Weise sehr schöne Agarplatten erhalten, von denen es sehr leicht war Kolonien abzuimpfen.

Zur Erzielung von Oberflächenkolonien genügt das Vakuum einer Wasserstrahlpumpe nicht. Zum Zwecke der Isolierung ist dies auch nicht nötig.

Ich füge hier eine Photographie (Tafel I Fig. 1) einer viertägigen Kultur in einer Petrischale bei, zum Beweise, daß es gelingt gleichmäßig verteilte, isoliert gewachsene, leicht abimpfbare, mikroskopisch kontrollierbare Kolonien in großer Zahl nebeneinander zu erhalten. — Es ist dies die dritte Platte einer Serie, welche zum Zwecke einer Reinzüchtung aus einer diffus durchwachsenen Kultur in hoher Schicht in starker Vergasung angelegt wurde (Traubenzucker Erepton Agar). Die Zeitdauer zu einer Füllung des Kessels beträgt jetzt etwa 1 Stunde. Während der Evakuation kann noch anderes gearbeitet werden.

Angestellte Versuche, einzelne Röhrchen von Agar oder Flüssigkeiten durch Lanolin (nach den Angaben von Rosenthal) oder durch Eucerin abzudichten, zeigten, daß dies kein praktisches Verfahren sei. Beim Abimpfen kommen immer Teile des Lanolins oder Eucerins mit, so daß man nicht reinlich arbeiten kann.

B. Versuche zur Verbesserung der Nährböden.

Die Versuche über die Veränderung der Nährböden reihe ich hier so hintereinander, daß zuerst diejenigen mit reduzierbaren Substanzen und Reduktionsmitteln kommen und dann diejenigen, welche andere Veränderungen betrafen, zuletzt erwähne ich einige Versuche zur Differenzierung einzelner Stämme. Die einzelnen Gruppen sind voneinander nicht streng getrennt, und gewisse Zusätze zu den Nährböden könnten in mehreren Gruppen aufgeführt werden. Ich habe dies, um Wiederholungen zu vermeiden, nicht getan. Aus Gründen der Raumersparnis habe ich auch nicht die ganzen Protokolle hier niedergelegt, sondern ich bringe nur die Resultate der Versuche mit dem mir wichtig scheinenden Bemerkungen. Die Versuche sind so angestellt, daß die betreffenden Substanzen in bestimmtem Prozentsatz den Röhrchen zugeführt wurden, meist verschiedene Anzahl Tropfen einer bestimmten Konzentration verwendet zu Agar oder Milchzuckeragar (hoher Schicht oder als Platten) oder zu Bouillon und Fleischwasser[1]) anaerob im Kessel gezüchtet.

[1]) Fleischwasser ist folgendermaßen zusammengesetzt: 1 kg Fleisch, 5 g Kochsalz, 10 g Peptonum siccum Witte, Brunnenwasser ad. 2000.

Bouillon = Fleischwasser neutralisiert mit N-Kali- und Natronlauge aa.



Aminothyrosin 5proz. Lösung zu Agar hoher Schicht zugesetzt, hat nur bei einigen Stämmen bei größerem Zusatz (10 Tropfen bis 2 ccm pro Röhrchen) eine Wachstum fördernde Wirkung (Ca) bei anderen (Trö. Zi) nicht. Zu 0,5proz. Milchzucker Agar hohe Schicht zugesetzt, befördert es das Wachstum für Ca. Wenn es zu Fleischwasser zugesetzt wird, so ist ebenfalls etwas besseres Wachstum zu sehen (Ca und Zi).

Dimethyl-p-Phenylen-Diaminochlorhydrat 5proz. Lösung in 0,5% Milchzucker Agar hoher Schicht 3, 7, 10 Tropfen 1 cm und Diaethyl-p-Phenylen-Diaminochlorhydrat gleiche Konzentration haben keine wachstumbefördernde Wirkung. Der Agar wird in seiner aeroben Partie braun.

Suprarenin (Höchst) 2 ccm 1promille Lösung hat eine deutliche Beförderung des Wachstums zur Folge bei allen untersuchten Stämmen (Ke, Le, Tr, Zi, St), jedoch ist dasselbe nicht viel besser als bei Zuckerzusatz. Das verwandte P-Oxyphenyläthylaminochlorhydrat $^1/_2$ ccm 10proz. Lösung hemmt das Wachstum deutlich.

Von den Zuckerarten hat Rohrzucker und Maltose auf die untersuchten Stämme keinen besonders günstigen Einfluß (Zi, Tr, Le, Ca). Sehr zweckmäßig ist dagegen der von Liborius und anderen verwendete Traubenzucker und Milchzucker. Diese beiden Zuckerarten geben für die meisten Bakterienarten gleich gute Resultate. In diesem Falle ziehe ich den Milchzucker vor, da er sich besser sterilisieren läßt; die Röhrchen, welche Traubenzucker erhalten, zeigen manchmal nach mehrmaligem Sterilisieren eine dunklere Färbung. Der Milchzucker-Agar wird auch weniger trüb, wenn Bakterien wachsen (z. B. B. disciformans), als der Traubenzucker-Agar. Dagegen gibt es Bakterienarten (Fall Su, Bac. annuliformans), welche nur in Traubenzucker-Agar wachsen, nicht aber in Milchzucker-Agar, so daß man, wenn man Milchzucker für spätere Impfungen und Versuche verwendet, bei Erstimpfungen immer Traubenzucker noch mitverwenden muß. Der Prozentgehalt des Zuckers kann zwischen 0,5 und 2,0% wechseln, ohne daß ein besseres oder schlechteres Wachstum erhalten wird, so daß ich in der letzten Zeit fast nur 0,5% Zucker haltenden Agar verwendet habe. Dieser hat auch noch den Vorteil, daß, wenn gasbildende Bakterien in ihn verimpft werden, weniger und keine so großen Gasblasen entstehen, wie bei höherprozentigem Zucker-Agar, so daß die einzelnen Kolonien besser gesehen werden.

Der Zusatz von Natriumthiosulfat 1 : 1000, 1 : 2000 und 1 : 10 000 zu Milchzucker-Agar hoher Schicht befördert das Wachstum nicht deutlich (Le und Zi).

Natrium sulfurosum in gleicher Weise zugesetzt, scheint gar keine Wirkung zu haben.



5 proz. Eisensulfatlösung, 1, 3 Tropfen, 0,5, 1,0, 2,0 ccm zu Milchzucker-Agar zugesetzt, gibt einen ziemlich starken Niederschlag in demselben. Die höheren Konzentrationen (1,0, 2,0 ccm) verhindern ein Wachstum eher, als es zu fördern, während die geringen Konzentrationen auf dasselbe keinen oder einen geringen fördernden Einfluß haben. In der aeroben Zone entsteht ein brauner Ring, die braune Verfärbung nimmt zu bis zur Wachstumszone der Bakterien; daselbst bleibt der Agar farblos.

Versuche mit katalytischer Wirkung von Platinum colloidale (1 proz. Lösung, zwei Tropfen bis 4 ccm pro Röhrchen), Palladiumchlorür (1 prom. Lösung, 2 Tropfen bis 1 ccm pro Röhrchen), Ascheaufschwemmungen verschiedener Herkunft ergaben kein befriedigendes Resultat.

Dagegen hat Schwefel in fein verteiltem Zustande (Zusatz 1 Tropfen der konzentrierten Lösung von Schwefel in Schwefelkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff durch Sterilisieren vertrieben) eher eine Förderung des Wachstums zur Folge. An der Oberfläche des Röhrchens bildet sich hier ein gelber undurchsichtiger Ring, unter demselben folgt eine ganz helle Zone und darauf die Zone des Wachstums der Bakterien (Le, Ca, Zi, Tr). Schwefel und Milchzucker dem Agar zugefügt, hatte schlechteres Wachstum zur Folge als Schwefel allein.

Bemerkenswerte Resultate erhielt ich mit dem Zusatz von Schwefelammonium zu den Nährböden (Milchzucker-Agar 0,5%). Das Schwefelammonium wurde nicht, wie dies Hammerl empfahl, selbst dargestellt, sondern ich verwandte eine 10 proz. Lösung des Merckschen Präparates Ammonium sulfuricum cristallisatum. Dasselbe wirkt nicht ganz allein als solches, beim Zusatz von Wasser entwickelt sich ziemlich viel Schwefelwasserstoff, welcher auf die Bakterien ebenfalls eine Einwirkung haben kann. Die oben erwähnte 10 proz. Lösung wurde tropfenweise, 2—4 Tropfen pro Röhrchen, vor dem Plattengießen mit steriler Pipette zugesetzt. Sie läßt sich leicht sterilisieren, eine Sterilisation ist aber meist nicht nötig, das Präparat zeigte sich bei Kontrolluntersuchungen steril. Auf der Oberfläche der Platten entstehen bei Zusatz von mehr als zwei Tropfen pro Röhrchen kleine Kristalle. Die Veränderung in der Wachstumsart der Bakterien war nun folgende: Das Wachstum ist ein etwas besseres in Platten, welche Schwefelammonium enthalten, als in solchen ohne dasselbe. In Serien gehen noch höhere Grade von Verdünnungen der Bakterien an, als ohne dasselbe. Noch auffallender aber ist die Art des Wachstums. Während in den gewöhnlichen Milchzucker-Agarplatten die neuen Kolonien nur um die verimpften Stückchen Agar herumwachsen als feine, oft kaum sichtbare Punkte und die übrige Fläche des Agars frei lassen, entstehen im Schwefelammonium-Agar mehr einzelnstehende, viel größere



Kolonien, von welchen es sehr leicht fällt, Reinkulturen zu gewinnen (siehe Tafel I Fig. 2 u. 3). Worauf das etwas bessere Wachstum der Bakterien bei Zusatz von Schwefelammonium beruht, ist nicht leicht zu sagen. Vor allem wirkt dieses als ein Reduktionsmittel. Außerdem kann es als unschädliche Base wirken. Vielleicht sind es auch sekundäre Produkte (H_2S), welche einen günstigen Einfluß ausüben. Auf welche Weise der Unterschied in der Wachstumsart bedingt ist, wage ich nicht zu entscheiden. Die verimpften Milchzucker-Agarstücke begünstigen das erste Wachstum der um sie liegenden Bakterien, entweder durch Unschädlichmachen des Sauerstoffs oder durch Lieferung nötiger Fermente, oder vielleicht auch nur durch Oberflächenwirkung (man sieht oft ein stärkeres Wachstum um sterile, feste, zufällig in den Agar gelangte Gegenstände, Wattefäden usw.). Bei Zusatz von Schwefelammonium wachsen nicht nur Bakterien um makroskopisch sichtbare Agarstücke, sondern auch kleinste Bakteriengruppen wachsen zu Kolonien aus. Das Schwefelammonium gibt auch den kleinsten Partikeln der verimpften Kultur die Fähigkeit, wachstumsfördernd zu wirken, eine Eigenschaft, welche im gewöhnlichen Milchzucker nur den makroskopischen, größeren Agarstücken zukommt. Daß alle Bakterien zum Auskeimen gelangen, ist nicht wahrscheinlich, die Platten müßten sonst stärker besät sein (vgl. S. 99). Wenn dann die Kolonien eine gewisse Größe erreicht haben, tritt eine Hemmung im Wachsen ein.

Daß die Bakterien sich bei ihrem Wachstum gegenseitig stören, und zwar in noch viel größerem Maßstabe, als dies bei den Aeroben der Fall zu sein pflegt, sieht man sehr häufig bei den Überimpfungen mit verschieden großer Einsaat. Sobald auch nur mäßig viele Kolonien (ca. 50 in einem Röhrchen) wachsen, so nimmt die Größe der Kolonien ganz bedeutend ab; für die Größenangabe derselben müssen daher immer solche Kolonien gemessen werden, welche nur zu wenigen in einem Röhrchen gewachsen sind.

Wie bei den festen Nährböden, so hat auch in den flüssigen das Schwefelammonium einen deutlich wachstumfördernden Einfluß, und zwar war dieser Einfluß am größten bei einem Zusatz von 3—5 Tropfen pro Röhrchen. Doch war auch damit kein Massenwachstum zu erzielen.

Ich habe auch noch, hauptsächlich im Hinblick auf das Wachstum der Kolonien um das Agarstückchen in den Platten, den Versuch gemacht, alten Agar, auf welchem Anaeroben gewachsen sind, zu sterilisieren und wieder zu verwenden; keiner der Bakterienstämme geht aber auf demselben an. Der Agar war stark sauer.

Der Zusatz von Säuren (5% Milchsäure bzw. Buttersäure) verhindert oft schon bei 1, 3 Tropfen pro Röhrchen Fleischwasser das Wachstum von Bakterien. (Tr, Zi, Le.) Diese Stämme sind also



sehr empfindlich gegen Säuren, etwas weniger dagegen ein anderer Stamm (Ca), welcher bei Zusatz von 1 und 3 Tropfen noch wachsen kann, bei 7 Tropfen und mehr aber auch sein Wachsen einstellt. Bei einem Zusatz von Säuren zu Agar[1]) wachsen schon bei einem Zusatz von einem Tropfen 5proz. Milchsäure und Buttersäure die meisten Stämme nicht. Einzelne zeigen ein ganz spärliches Wachstum bei Zusatz von 1—3 Tropfen (Le, Tr).

Meine Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes haben ergeben, daß dasselbe nicht nur keine fördernde, sondern sogar eine direkt schädliche Aktion auf das Wachstum der Anaeroben ausübt. Am deutlichsten ist sein Einfluß in Bouillon und Fleischwasser. In salzarmen[2]) Nährböden ist das Wachstum ausnahmslos besser. (Ca, Le, Zi, Tr, Ke, St.) Auch in Agar mit oder ohne Zusatz von Milchzucker zeigt das Kochsalz einen deutlich schädigenden Einfluß. Um die schädigende Kochsalzwirkung durch schützende Einwirkung anderer Salze aufzuheben, wurden mehrere Versuche angestellt. Zuerst ersetzte ich den Gehalt an Kochsalz durch Meersalz, in der Voraussetzung, daß das Meersalz eine vielen Lebewesen sehr adapte Mischung von Salzen enthalte, und weil die französischen Autoren Veillon usw. dasselbe für ihre Nährbodenmischung empfohlen hatten. Aber es zeigte sich, daß auch das Meersalz einen deutlich schädigenden Einfluß ausübte. Ganz unbrauchbar war die Konzentration und Zusammensetzung von Salzen, wie sie von Ringer angegeben wurde. —

Von einzelnen Alkalien ist Calcium[3]) und Magnesium auf ihre Wirkung den Anaeroben gegenüber bei Vorhandensein von Kochsalz und bei Fehlen desselben untersucht worden. Der Zusatz von Calcium glycerophosphoricum $^1/_2$% zu salzhaltigem und nicht salzhaltigem Milchzucker-Agar bringt eine deutliche Verbesserung des Bakterienwachstumszustande. Auch hier ist der nichtsalzhaltige Nährboden der bessere. Calcium lacticum zeigt eher noch etwas bessere Resultate als Calcium glycero-phosphoricum. Magnesium sulfuricum 0,2% hat ganz ähnliche Wirkung wie die der Calciumsalze. Es war mir leider nicht möglich, diese interessanten Versuche quantitativ weiter zu verfolgen; dadurch,

[1]) Unser sog. neutraler Agar zeigt eine amphotere Reaktion gegen Lakmus, gegenüber Phenophthalein ist er deutlich alkalisch.

[2]) Die Nährböden, welche mit Fleischabkochung hergestellt werden, können ohne umständliche und eingreifende Prozeduren nicht ganz kochsalzfrei erhalten werden; wenn im folgenden von salzfrei gesprochen wird, so ist damit gemeint, daß kein Kochsalz zugesetzt wurde, wie das bei den gewöhnlichen Nährböden üblich ist.

[3]) Kindborg fand diesen Zusatz von Calciumsalzen zu den Nährböden nützlich auch für aerobe Bakterien. Richet und Aloy et Bordier beobachteten beschleunigte Milchsäurefermentation bei Zusatz von Magnesiumsalzen.



daß die Anaeroben nur auf sehr komplizierten Nährböden wachsen, welche, da sie mit Fleischabkochungen hergestellt werden müssen, an sich schon chemisch unbekannte und inkonstante Zusammensetzung besitzen, ist es sehr schwer, quantitative Versuche anzustellen. Bei Zusatz von einem Calciumsalz entsteht meist eine Ausflockung im Agar, manchmal sogar noch beim zweiten Sterilisieren, nachdem schon der erste Niederschlag abfiltriert wurde. Es ist daher auch gar nicht ganz sicher zu sagen, ob das Calcium als solches eine günstige Wirkung ausübt, oder ob es dies nur dadurch tut, daß es gewisse schädliche Substanzen ausfällt oder beim Ausfallen mit sich reißt. Außer den oben erwähnten Calciumsalzen habe ich noch Aqua calcis als Zusatz oder zur Neutralisation zu den Nährböden verwendet. Es hat sich aber nicht bewährt. Dagegen habe ich in der Schlämmkreide ein vorzügliches Mittel zur Neutralisation gefunden. Während früher die Anaerobennährböden mit einem Gemisch von N-Kaliumnatronlauge bis zur amphoteren Reaktion auf Lackmus neutralisiert wurden, vollzieht sich jetzt die Neutralisation einfacher und zweckmäßiger, indem den Nährböden Schlämmkreide im Überfluß zugesetzt wird. Auch hier ist es nötig, manchmal mehrere Male die beim Kochen entstehenden Niederschläge abzufiltrieren.

Dinatriumphosphat. Auch mit Dinatriumphosphat habe ich sehr gute Resultate erzielt, sowohl als 0,5% Zusatz zu flüssigen Nährböden[1]) als auch zu festen Nährböden. Ein größerer Zusatz von Natriumphosphat als 1% und ein geringerer als 0,5% hat eine Abnahme der Güte des Nährbodens zur Folge. Schwefelammonium verbessert das Wachstum in den Nährböden mit Natriumphosphat nicht mehr wesentlich, ändert aber sehr deutlich die Art des Wachstums, wie oben angegeben (S. 102).

Im weiteren wurden noch eine große Anzahl von Substanzen, hauptsächlich Eiweißprodukte und Abbauprodukte desselben als Zusätze zu den Nährböden untersucht. Die Nährgelatine hat sich in keiner Weise bewährt, sowohl nach dem gewöhnlichen Rezept hergestellt, mit oder ohne Salz, sowie mit Zusätzen von 0,5% Milchzucker, als auch in Kombination mit Agar, Natronphosphat und Schwefelammonium. Das Wachstum war stets spärlich.

Dagegen hat das Nährpräparat Heyden einen das Wachstum ziemlich befördernden Einfluß.

Zahlreiche Versuche habe ich mit einem Zusatz von Riba angestellt und es als sehr brauchbar gefunden[2]). Dasselbe ist ein in Wasser

---

[1]) Z. B. Fleischwasser ohne Salz, Traubenzucker 2%, Dinatriumphosphat 0,5%, neutralisiert mit normal Kalilauge.

[2]) Z. B. Milchzucker 1%, Riba, Salzfreier Agar $2^1/_2$ %.

sehr leicht lösliches, aus Meerfischen hergestelltes Eiweißpräparat, es reagiert gegen Lackmus stark alkalisch, gegen Phenolphthalein neutral, es enthält nicht sehr viel Kochsalz. Leider hat das Präparat den Nachteil, daß es nicht ganz konstante Zusammensetzung hat. Es muß daher jede Lieferung zuerst auf die Brauchbarkeit zu Anaerobennährböden geprüft werden. Ein Zusatz von 2—3% ist besser als ein solcher von 1%. Riba läßt sich sehr gut kombinieren mit Traubenzucker oder Milchzucker, indem die Wirkung desselben noch verstärkt wird, oder indem man weniger von Milchzucker und Traubenzucker braucht (0,3%), dagegen hat der Zusatz von Schwefelammonium nicht regelmäßig eine Verbesserung im Wachstum ergeben. Als Zusatz zu flüssigen Nährmitteln ist Riba weniger geeignet. Ebenso brauchbar wie Riba ist zur Züchtung anaerober Bakterien das Erepton und zwar auch in Bouillon. Der Zusatz braucht nicht groß zu sein. Es genügt ein solcher von 1/4—1/2%. Ein größerer Zusatz ist sogar unzweckmäßig, da dann die Bouillon resp. der Agar eine etwas bräunliche Färbung erhält.

Die Ereptonbouillon hat sich besonders zweckmäßig erwiesen zur Prüfung der Kulturen auf ihre Reinheit.

Mit einem aus Haaren hergestellten stark schwefelhaltigen Pepton (ca. 5% S.) wurden keine guten Resultate erzielt.

Als Bestätigung von Hiblers kann ich berichten, daß das Wachstum der von mir untersuchten Bakterien in Hirnnährböden ein sehr gutes ist[1]). Ebenso eignet sich das aus Hirn hergestellte Fleischwasser als Lösungsmittel des Agars sehr gut, die Bakterien wachsen ausgezeichnet in dem auf diese Weise hergestellten Agar und er hat vor den eigentlichen Hirnnährböden den Vorteil der Durchsichtigkeit.

Von einiger Wichtigkeit ist die Konzentration des Agars. Die französischen Autoren geben in ihrem Rezept 1,5% an. Nach zahlreichen Versuchen bin ich zur Überzeugung gekommen, daß höhere Konzentration für die Anaerobenzüchtigung bessere Resultate gibt als diejenige von 1,5%; zwar erhält man in 1,5% Agar größere Kolonien, dagegen ist dessen Konsistenz auch bei ganz gleicher Zubereitung oft etwas wechselnd. Man bekommt daher auch bei der gleichen Bakterienart wenig gleichmäßige Kolonienformen, manchmal mehr und manchmal weniger zerschlissene, während der 2% oder der 2,5% Agar viel gleichmäßigere Resultate ergibt. Je konzentrierter der Agar ist, desto schneller wird er fest und desto eher wird der Sauerstoff verhindert, während des Erstarrens in den Nährboden einzudringen, was besonders wichtig ist bei der Isolierung durch Plattengießen. Man sieht daher

[1]) Dagegen haben sie den Nachteil, daß kein Kolonienwachstum beobachtet werden kann; beim Verimpfen aus demselben wird der Agar durch mit übertragene Stückchen ungleichmäßig getrübt.



auch, wie bei höher konzentriertem Agar in hohen Schichten die aerobe Zone immer kleiner wird, so daß z. B. der Bacillus disciformans (Tr.) in 1,5% Traubenzucker enthaltendem Agar bei 1,5% Agar bis 10 mm, bei 2,0% Agar bis 9 mm, bei 2,5% Agar bis 6 mm unter die Oberfläche wächst. Das Wachstum ist dabei in allen drei Konzentrationen gleich gut, geht man aber mit der Agarkonzentration noch höher hinauf, sie nimmt das Wachstum der Bakterien rasch ab.

Für die Züchtung in flüssigen Nährböden möchte ich noch eines Verfahrens Erwähnung tun, da es damit leicht gelingt, größere Mengen von Bakterien zu erhalten. Man bekommt nämlich durch einen kleinen Zusatz von Agar (0,2% oder noch weniger) zu Fleischwasser eine schwer fließende Flüssigkeit, in welcher nicht wie sonst nur auf dem Boden, eine ca. 1 cm hohe Schicht von Bakterien zu sehen ist, sondern in welcher das ganze Röhrchen diffus durchwachsen ist. Es eignen sich diese Kulturen besonders zu Injektionen bei Tierversuchen (siehe Tafel II Fig. 1).

Die Versuche, mit Hilfe mehr oder weniger starker Säuerung des Nährbodens durch verschiedene Bakterien bei Zusatz verschiedener Zuckerarten zu Differentialdiagnosen der einzelnen Bakterienarten zu gelangen, hat zu keinem brauchbaren Resultat geführt.

Ich hatte verschiedene Nährböden hergestellt, teilweise nach der Originalmethode von Barsiekow, teilweise Modifikationen derselben, da das Wachstum in den nach der Originalmethode zubereiteten Röhrchen kein sehr gutes ist; die Säurebildung der Bakterien ist aber, auch wenn ein massenhaftes Wachstum vorhanden ist (bestätigt durch Kontrollabimpfung), keine sehr starke, so daß die Nutrose selten zur Ausfällung kommt. Immerhin läßt sich das sagen: In neun Versuchsreihen ergab St bei Zusatz von Traubenzucker fast regelmäßige eine Ausfällung, viel weniger war dies der Fall bei Tr selten nur bei Ca, Ho und He, während die übrigen, Su, Ke, Zi, Le, Re und Sc in keinem Falle irgend welche beträchtlichere Rötung oder gar eine Ausfällung der Nutrose hervorbrachten. Aber auch bei den Bakterien, welche relativ am stärksten Säure produzierten, war dieselbe häufig nicht stark genug, um Nutrose auszufällen. Die Versuche wurden angestellt außer mit Traubenzucker noch mit Milchzucker, Lävulose, Mannose, Inulin. In allen diesen letzterwähnten Nährböden zeigte nur der Stamm St in Milchzucker eine nennenswerte Säuerung. Als Zusätze zu den Nutrosenährböden, um ein stärkeres Wachstum zu erhalten, wurde Fleischwasser, Pepton, Riba, Calcium lacticum, Natriumphosphat geprüft.

Als zweckmäßige Nährböden für Anaeroben sind nach den Ergebnissen meiner Versuche folgende zu empfehlen:



A. Feste Nährböden.

1.	Traubenzucker	5,0
	Riba (oder Erepton 5,0)	20,0
	Agar	25,0
	Pepton	10,0
	Fleischwasser ad	1000,0

Neutralisiert mit Kalinatronlauge oder durch Kochen mit Schlämmkreide. Abgefüllt in Reagensgläser 40—50 ccm.

2.	Traubenzucker	5,0
	$Na_2H \cdot PO_4$	10,0
	Agar	20,0
	Pepton	10,0
	Fleischwasser ad	1000,0

Neutralisiert mit Schlämmkreide.

NB.: Alle Nährböden sind ohne Zusatz von Kochsalz zu bereiten. Alle Nährböden sind unmittelbar vor Gebrauch im Dampftopf $^1/_2$ Stunde lang zu kochen. Flüssigmachen im Wasserbade genügt nicht zur Austreibung des Luftsauerstoffes.

B. Flüssige Nährböden.

1.	Fleischwasser	1000,0
	Pepton	10,0
2.	Traubenzucker	2,0—3,0
	$Na_2H \cdot PO_4$	5,0
	Pepton	10,0
	Fleischwasser ad	1000,0

Neutralisiert mit Kalilauge.

3.	Traubenzucker	3,0
	$Na_2H \cdot PO_4$	5,0
	Agar	1,0—2,0
	Pepton	10,0
	Fleischwasser ad	1000,0

Neutralisiert mit Schlämmkreide.

4.	Erepton	5,0
	Fleischwasser ad	1000,0

Neutralisiert mit Schlämmkreide.

III. Klinischer Teil.

Ich habe in den letzten 3 Jahren alle jauchigen Eiter der medizinischen Klinik und zum Teil auch der chirurgischen und otologischen Klinik des Bürgerspitals auf Anaeroben untersucht und in allen untersuchten 12 Fällen Anaeroben gefunden. Die einfache Konstatierung

von Anaeroben in einem Eiter gelingt relativ leicht, für die klinische Beurteilung ist damit aber noch sehr wenig gewonnen. Die Reinzüchtung und Identifizierung der Bakterien erfordert aber in jedem einzelnen Fall einen Arbeitsaufwand von meist 3—4 Monaten. Auch bei sorgfältigem Arbeiten gelang es bisweilen nicht, die Stämme längere Zeit weiter zu züchten, so daß die Untersuchungen nur bis zu einem gewissen Punkte weitergeführt werden konnten. Im folgenden werde ich über die untersuchten Fälle und über ihre klinische Sonderstellung gegenüber den mit Eiterung ohne Vorhandensein von Anaeroben einhergehenden Erkrankungen berichten.

Die Methoden der Isolierung waren sehr verschieden, indem ich mir bei den späteren Untersuchungen jeweilen die Erfahrungen der früheren zunutze machte.

Als erstes wurden stets Originalpräparate gemacht und hohe Schichten angelegt, von diesen wurden dann die Bakterien in Reinkulturen gewonnen, anfangs mit Hilfe der Methode Veillon, später durch Anlegen von Plattenkulturen.

Die in letzter Zeit geübte Methode des Vorgehens war folgende:

Sofort, nachdem der Eiter in das Laboratorium gebracht wurde, begann das Anlegen von Serien in Riba-Traubenzucker-Agar hoher Schicht (Schüttelkulturen).

Der Nährboden war womöglich vorher schon eine Stunde lang in strömenden Dampf gehalten worden, wenn bei einer Punktion voraussichtlich Eiter zu erwarten stand. War das vorherige Auskochen versäumt worden, so wurde mit der Verarbeitung des Eiters gewartet, bis die Röhrchen eine Stunde im Dampf gekocht waren. Nach Anlegen der Serien wurde der Eiter in hängenden Tropfen untersucht, daraufhin wurden die Präparate ausgestrichen, alles möglichst steril, damit das übrigbleibende Material zu weiteren, ev. notwendigen bakteriologischen Untersuchungen unverändert erhalten bleibe.

War dann nach 1, 2 usw. Tagen in den Röhrchen etwas angegangen, so wurden mehrere Plattenserien angelegt. Schon hier wurde eine gewisse Reinzüchtung erreicht, indem man eine Serie von Platten mit einer Kolonie in einer Gasblase, eine andere mit einer linsenförmigen Kolonie usw. impfte. Eine oder zwei Serien wurden aus dicht gewachsenen Kulturen geimpft, um damit auch die seltener vorkommenden Bakterien zu erhalten. Als Agar wurde hier Traubenzucker-Riba-Agar verwendet.

Von diesen Platten wurden dann meist nach 4 Tagen die Reinkulturen in hoher Schicht (Tr-Agar) angelegt.

Die Krankengeschichten sind nur ganz im Auszuge gebracht; diejenigen Untersuchungen, welche nicht Bezug auf unsere Arbeit haben, sind darin nicht erwähnt.



1. Le. Bronchitis putrida.
Bronchiektasen. Empyema pleurae putridum.
Mehrmals Thoracotomie. Exitus.

25jähriger Kommis. Mit 2 Jahren Lungenentzündung, seit dem 16. Jahre Bronchitis und Emphysem. Seit 5 Jahren häufig Pleuritis sicca. Seit 2 Jahren hat Pat. Trommelschlägerfinger. Vor einem Jahre nach einer Erkältung Empyem, dasselbe wurde operiert, die Wunde heilte. 2 Monate später hatte sich wieder Eiter angesammelt, es wurde eine zweite Operation mit Rippenresektion ausgeführt. Die Fistel wurde darauf 5 Monate lang durch einen Drain offen gehalten. Der Pat. hatte stets sehr viel Husten und Auswurf, Tuberkelbazillen konnten nie gefunden werden, auch bei späteren Untersuchungen nicht. Nach Entfernung des Drains schloß sich die Wunde in wenigen Tagen, der Pat. arbeitete wieder, spürte aber bald wieder Schmerzen und Hemmung bei der Atmung, es trat wieder Fieber auf. Husten und Auswurf wie immer. Beim Eintritt in das Spital Mitte April 1910 zeigte der Pat. eine starke Thoraxeinziehung auf der rechten Seite, daselbst deutliches Reiben und Rasselgeräusche, verbreitetes Emphysem. Sputum deutlich zweischichtig, Blutuntersuchung ergibt 5,9 Millionen rote Blutkörperchen, 120% Hämoglobin nach Fleischl-Miescher, 13 000 Leukocyten, darunter 6,9% Eosinophile. Das frisch ausgeworfene Sputum hat fötiden Geruch, es enthält Dittrichsche Pfröpfe. Im Verlauf von 2 Monaten bessert sich das Befinden des Pat., das Fieber fällt zur Norm, nur gelegentliche Temperatursteigerung im Beginn einer Kur mit Jodkali.

Der Pat. nahm leichte Arbeit auf. Nach wenigen Wochen aber trat wieder Verschlimmerung auf, der Befund war der gleiche wie beim ersten Eintritt; außerdem fanden sich aber noch Schwellungen in Hand-, Ellbogen- und Kniegelenken, später auch in der Schulter. 8 Tage nach Eintritt traten rechts hinten unten die Zeichen einer Pneumonie auf. Temperatur stieg rasch bis auf 39, später Zeichen einer Flüssigkeitsansammlung; die Probepunktion ergab jauchiges Exsudat. Leukocyten 18 000. Der Pat. wird auf die Chirurgie verlegt; daselbst Ende August 1910 Thorakotomie mit Rippenresektion. Temperatur sinkt ab, 3 Tage später aber wieder Temperatursteigerung, Flüssigkeitsretention. 2 Tage später maulvolles Exspektorieren von stinkendem Sputum, Erstickungsanfälle. In den nächsten Tagen etwas Besserung. Fortwährend Husten. Unter zunehmender Schwäche tritt nach ca. 2 Wochen Exitus ein.

Pathologisch-anatomische Diagnose.

Status post thoracotamiam. Empyema pleurae dextrae. Lobuläre Pneumonie, cylindrische Bronchiektasien, Bronchitis putrida, Pericarditis serofibrinosa, Stauung in Milz und Leber. Pleuritis adhaesiva beiderseits.

Die bakteriologische Untersuchung ergab:

Aerob: kein Wachstum.

Anaerob: Bacillus disciformans.

2. Ca, Bronchitis putrida, interlobäres Empyem. Lungenabscesse. Thoracotomie. Exitus.

46jähriger Handlanger; seit 12 Tagen Husten, Auswurf, Schmerzen in der linken Seite. Hinten links unten Reiben und Knistern. Das Sputum hat starken, fötiden Geruch, in demselben Dittrichsche Pfröpfe, zeitweise etwas Blut, keine Tuberkelbazillen. Später hinten unten beiderseits bronchitische Geräusche zu



hören. Im Verlaufe eines Monats keine weitere Änderung, zeitweise Hämoptoen, nach etwa einem weiteren Monat tritt Fieber auf, hinten links metallisch klingende Rasselgeräusche, das Röntgenbild zeigt einen vom Hilus ausgehenden Schatten. Bei der Operation ist die Pleura leer, beim Lösen der Interlobaerspalte entleert sich jauchiger Eiter. Von hier aus werden ncoh einige Abscesse geöffnet, ein ebensolcher auf der Oberfläche der Lunge. Nach der Operation starkes cutanes Emphysem, aus der Wunde fließt viel Eiter, septisches Fieber, zunehmende Schwäche, Exitus ca. 2 Wochen nach der Operation.

Die Sektion ergibt: Status post thoracotomiam sinistram Pyopneumothorax sinister, Lungenabscesse im linken Unterlappen, Bronchitis purulenta, geringgradige Dilatatio cordis, subacuter Milztumor, Stauung und geringgradige Verfettung der Leber.

Die bakteriologische Untersuchung ergab:

Aerob: Staphylococcus albus und aureus, Streptococcus pyogenes. Ein diphtheriebacillenartiges Stäbchen.

Anaerob: Bacillus disciformans.

Sputum. Aerob: Staphylococcus albus, eine große Streptokokkenart.

Anaerob: Wenige Kolonien. Sie konnten nicht isoliert werden.

Agglutination.

Blutserum Ca gegen Kultur Ca (Bac. disciformans) und Kontrollserum gegen Kultur Ca.

Verdünnung	Serum Ca	Serum Kontr.
1: 10	+	+
20	+	+
40	+	—
80	+	—
160	+	—
320	—	—
640	—	—
Kontr.	—	—

3. Ab. Postpneumonisches stinkendes Empyem. Punktion, Exitus.

67jähriger Mann. Vor 8 Tagen Lungenentzündung. Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Empyem. Die Punktion ergibt einen stark stinkenden Eiter, Tod 2 Tage nach dem Spitaleintritt. Die Autopsie ergibt keinen andern Grund für das Empyem.

Bakteriologischer Befund:

Dünnflüssiger Empyemeiter.

Im hängenden Tropfen feine Streptokokken und Streptobacillen.

Kultur: aerob: Streptokokken.

Anaerob: Es zeigt sich deutlich ein anaerobes Wachstum, ein Versuch, die Kultur rein zu erhalten, mißlang.



4. Zi, Verjauchtes, tuberkulöses Empyem, Bronchiektasen. Exitus.

1908 machte der Pat. im Anschluß an einen Militärdienst eine Pleuritis exsudativa durch, darauf 14 wöchentlicher Aufenthalt in Davos, worauf Pat. wieder seine Arbeit aufnahm. August 1910 Husten und Hämoptöe. Der Pat. fühlte sich schwach, der Appetit nahm ab, starke Nachtschweiße, seit einiger Zeit übelriechender Atem. Pat. wurde benommen. Spitaleintritt Januar 1911. Haut der rechten Thoraxseite ödematös gerötet, rechts starke Dämpfung, auf der linken Seite verbreitete Bronchitis. Leukocyten 11 000, rote Blutkörperchen 5,3 Millionen. Hämoglobin über 100% Fleischl-Miescher. Im schmutzigen, rotbraunen, dünnflüssigen, zweischichtigen Sputum grampositive Kokken, keine Tuberkelbazillen, keine elastischen Fasern, maulvolle Entleerungen, Probepunktion ergibt stinkenden rotbraunen Eiter. Dicke Pleuraschwarten. Punktion. Schwerer fieberhafter Zustand, nach wenigen Tagen Exitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Verjauchtes tuberkulöses Empyem der Pleura. Lungenatelectase. Bronchitis purulenta, chronische nodoese Lungentuberkulose, geringgradige cylindrische Bronchiektasien, chronische Tuberkulose des Peritoneums und des Darmes. Dilatatio cordis.

Die bakteriologische Untersuchung ergab:

Aerob: Sterilität.

Anaerob: Bacillus disciformans.

Außerdem waren im Originalpräparate noch fusiforme Bacillen zu sehen, welche aber nicht rein gezüchtet wurden.

5. Tr. Verwachsungen um den Appendix. Pericholecystitis. Eitrige Thrombose der vena hepatica, multiple Leberabscesse. Gelenkmetastasen, mehrere Operationen. Exitus.

38 jähriger Arbeiter. Seit 3 Wochen Mattigkeit, Schwindelgefühl, Schmerzen im Epigastrium, Obstipation, Auftreten leichter Schüttelfröste; diese werden stärker, es trat Icterus dazu, der Pat. selbst konstatierte eine Leberschwellung. Da die Schüttelfröste häufiger und stärker wurden und starke Schmerzen im rechten Schultergelenke auftraten, suchte der Pat. die Klinik auf. Objektiv wenig anderes zu sehen. Blutbefund 14 800 Leukocyten, 2,5 Millionen rote Blutkörperchen, 50% Hämoglobin nach Sahli. Temperatur: septisches Fieber, in der ersten Nacht zwei Schüttelfröste. Die Untersuchung vor dem Röntgenschirm zeigte einen scharfen Zwerchfellschatten, nach außen steil abfallend; rechte Zwerchfellhälfte weniger beweglich als die linke. Stuhl enthält Gallenfarbstoff. Eine gegen die Spitze der Zwerchfellkuppe ausgeführte Probepunktion ergibt dickrahmigen stinkenden Eiter. Die Operation zeigt eine freie Pleura, auf der Leber finden sich nur einige weißliche oberflächliche Stellen, das Peritoneum wird abtamponiert. In einer zweiten Operation werden mehrere Abscesse mit dem Paquelin eröffnet. Icterus wie früher, septisches Fieber. In einer dritten Operation wird von der Bauchhöhle aus ein kleiner, neben der Gallenblase liegender Absceß eröffnet, am folgenden Tage Exitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose.

Eiterige Thrombose der Vena hepatica. Pericholecystitis, Leberabsceß, acuter Milztumor, Milzabsceß, Absceß im linken Schulter-



gelenk. Tonsillarabsceß. Enteritis chronica. Obliteration der Appendixspitze, Verwachsungen um den Appendix.

Die bakteriologische Untersuchung ergab:

Aerob: Sterilität.

Anaerob: Bacillus disciformans.

2 ccm des Eiters einem Kaninchen i. v. eingespritzt hatte den Tod des Kaninchens zur Folge nach 24 Stunden.

Die Sektion ergab kleine multiple Leberabscesse.

Zwei andere i. v. gespritzte Kaninchen blieben am Leben.

I. p. Verimpfung des Eiters verursachte bei einem Kaninchen den Tod an eiteriger Peritonitis nach 7 Tagen.

Für Meerschweinchen war der Eiter nicht pathogen.

Blutuntersuchung.

Blut in einem Kölbchen mit Bouillon anaerob gezüchtet; das Blut hat stark violette Verfärbung, es sind mikroskopisch nur einzelne unbewegliche Stäbchen zu sehen. Eine Weiterimpfung gelingt nicht.

Bei der Sektion konnten aus verschiedenen Organen Anaeroben gezüchtet werden. Aus äußeren Gründen war es nicht möglich, aus dem stark mit aeroben Bakterien vermischten Eiter die Anaeroben rein zu züchten. Die Resultate waren folgende:

I. Leberabsceß. Mikroskopisch größere und kleinere Staphylokokken, wenige gramnegative Stäbchen.

II. Leberabsceß. Mikroskopisch fast nur ziemlich grobe, plumpe, gramnegative Stäbchen, wenige grampositive Kokken.

Kultur: aerobes und obligat anaerobes Wachstum, Blasenbildung.

III. Milzabsceß. Mikroskopisch grampositive Kokken. Kürzere kleinere und etwas längere, größere gramnegative Stäbchen, an einzelnen Stellen zu Fäden ausgewachsen, vereinzelte ziemlich grobe gramnegative Bakterien.

Kultur: starkes, aerobes und obligat anaerobes Wachstum, in einzelnen Röhrchen Vergärungen.

Dieser Fall zeigt, daß anaerobe Bakterien in Reinkulturen zuerst in pathologischen Veränderungen (Eiter von Leberabsceß) auftreten können, und daß erst in zweiter Linie Aeroben einwandern.

6. St. Larynxcarcinom, zweimal Operation. Pleuraempyem. Thoracotomie, Exitus.

Lues in der Anamnese. Wassermannsche Reaktion negativ, Carcinoma laryngis. Operation. Rezidive am Palatum molle und an der Zunge, ausgedehnte Resection. Heilung mit Fistel. Bald darauf fötides Empyem, links hinten Thoracotomie und Rippenresektion, Exitus. Die Sektion ergibt keine Veränderungen in der Lunge, welche das Empyem erklären.



Die bakteriologische Untersuchung ergab:
Aerob: Eine rote Sarcine.
Streptococcus pyogenes.
Einen Streptobacillus.
Anaerob: Bacillus disciformans.
Streptococcus putrificus.

7. Su. Lungentuberkulose, Tuberkulose fast aller Organe, Caverne der linken Lunge, Eröffnung derselben. Exitus.

53jähriger Pat., gesund bis vor 5 Monaten; damals Erkrankung mit Husten, Verschlimmerung desselben seit einem Monat, sehr viel Auswurf, starke Müdigkeit, kein Fieber. Beim Eintritt in die medizinische Klinik gab Pat. folgenden Befund: Sensorium etwas benommen, Orthopnöe, starke Cyanose, auf der linken Seite auf der Lunge starke Dämpfung und abgeschwächtes Atemgeräusch, auf beiden Seiten mäßig viele nicht klingende Rasselgeräusche. Leukocyten 15 900, Hämoglobin nach Sahli 45%. Leber zwei Finger verbreitert. Um Urin Diazoreaktion positiv. Reichliches eitriges fötides Sputum. Probepunktion und Punktion ergibt stinkenden dünnflüssigen Eiter (1 Liter). Temperatur 37,4°. Auf die Punktion hin etwas Erleichterung, andern Tages zweite Punktion (800 ccm). Verlegung auf die Chirurgie. Rippenresection. Wenig Besserung des Allgemeinbefindens, starke Secretion. Temperatur zwischen 36 und 38°, viel Husten, keine Tuberkelbazillen. Im Verlauf einer Woche etwas Besserung. Nach ungefähr einem Monat langsame Verschlimmerung, Temperatursteigerung bis 39°, Vermehrung der Rasselgeräusche auf beiden Seiten, die Sekretion der Wunde nimmt zu. Verschlechterung des allgemeinen Zustandes, ca. 2 Monate nach der Operation Exitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose: chronische Lungentuberkulose, rechts knotige, links cirrhotische Form mit Cavernenbildung, Status post thoracotomiam sinistram, Tuberkulose der Mesenterialdrüsen, des Darmes, des Hodens, des Nebenhodens, der Samenblasen, der Milz, der Niere, der Leber. Pleuritis fibrinosa rechts, fibrosa links, akuter Milztumor.

Die bakteriologische Untersuchung ergab:
Aerob: Sterilität.
Anaerob: Bac. annuliformans.

1 ccm Eiter einem Kaninchen intraperitoneal injiziert, hat keine Krankheit zur Folge. Bei intrapleuraler Injektion von 1 ccm Eiter entsteht eine nicht fötide Pleuritis. Bei Meerschweinchen hat die intraperitoneale Injektion des Eiters den Tod des Tieres an Vergiftung zur Folge. Bei intrapleuraler Injektion entsteht eine tötliche fibrinöse Pleuritis, bei subcutaner ein Absceß.

8. Trü. Bronchiektasen. Verjauchtes Empyem nach Trauma. Heilung.

38jähriger Fahrknecht wurde eine Woche vor dem Spitalantritt von einem Pferd gegen die Wand gedrückt; er arbeitete noch 4 Tage und kam dann auf die chirurgische Klinik. Daselbst wurde eine Rippenfractur der 6. bis 8. Rippe links festgestellt. Zeichen einer Pneumonie links, reichlicher zäher Auswurf, Fieber 37°





bis 39°. Drei Wochen später Zeichen eines Exsudates, die Probepunktion ergibt dicken gelben Eiter, massenhafter eitriger Auswurf, keine Tuberkelbazillen. Urin Spuren von Eiweiß, Diazoreaktion angedeutet. Blut 12 700 Leukocyten, zweimalige Punktion, Andeutung von Dreischichtigkeit des Sputum. Verlegung auf die Chirurgie, daselbst etwas Besserung ohne Operation, Zurückverlegung auf die Medizin, nach 2 monatlicher Reconvaleszenz geheilt entlassen.

Bakteriologischer Befund:

Empyemeiter.

Mikroskopisch viel typische Pneumokokken und ganz feine grampositive und ganz vereinzelte gramnegative Stäbchen. Kultur aerob: Pneumokokken, anaerob: bis zu 2 mm messende, rein anaerobe Kolonien, wurden nicht weiter gezüchtet.

9. Ke. Bronchitis, Pneumonie. Jauchiges Empyem, Bülausche Drainage. Heilung.

Der Pat., ein 40 jähriger Feldarbeiter, war bis dahin mit Ausnahme von einigen Unfällen, welche aber ohne Folgen heilten, stets gesund. Er erkrankte ziemlich plötzlich mit Schmerzen in der linken Schultergegend, Fieber, starkem Krankheitsgefühl, Husten und eitrigem, nicht blutigem Auswurf. Beim Eintritt in das Spital, am Tage nach Beginn der Erkrankung, sind Zeichen einer Pleuropneumonie vorhanden. 2 Tage darauf Besserung des subjektiven Empfindens, es entsteht aber eine Dämpfung links hinten unten mit abgeschwächtem Atemgeräusch. 12 Tage nach Beginn Temperatursteigerung, Verschlimmerung des Allgemeinbefindens. Pneumonie auch rechts oben. Probepunktion links unten ergibt dünnflüssigen stinkenden Eiter. Tags darauf werden 900 qcm durch Punktion entleert und am folgenden Tage die Bülausche Heberdrainage gemacht. Der Abflußschlauch wurde daraufhin mit einem Wasserstrahlgebläse verbunden, in den nächsten 3 Tagen entleert sich noch täglich 400 bis 200 ccm stinkenden Eiters. Auftreten eines Herpes labialis. Die Temperatur schwankt zwischen 36 und 38°, auch links oben treten Zeichen von Pneumonie auf. Sensorium zeitweise etwas benommen. Leukocyten 11 900. Stets ziemlich viel eitriges Sputum. 10 Tage nach Anlegung der Bülauschen Drainage bessert sich der Zustand. Täglich entleerte Eitermenge 50 bis 60 ccm. Während 5 Tagen auftretende Diarrhöen bessern sich auf Tannigen und Opium. Temperatur zwischen 36 und 37,5°; im Verlaufe der nächsten Woche weitere Besserung. Die Wunde secerniert noch ca. 10 bis 20 ccm Eiter. Temperatur meist normal.

Gelegentliche Erhebungen bis auf 39° infolge Retention. Immer noch Schmerzen in der linken Schulter. Im Verlaufe des nächsten Monats weitere Besserung. $2^1/_2$ Monate nach Anlegung der Drainage keine Eiterung mehr. Entfernung des Drainrohres, die Wunde schließt sich vollständig im Verlauf eines Monats. Der Pat. erholt sich vollständig, 5 Monate nach Spitaleintritt wird der Pat. geheilt entlassen: nur ganz leichte Einziehung der linken Thoraxhälfte, keine Veränderungen im Lungenbefund.

Die bakteriologische Untersuchung ergab:

Aerob: Sterilität.

Anaerob: Bacillus disciformans.

Der Eiter wurde zwei Kaninchen injiziert (2 ccm), davon starb das eine an eitriger, nicht fötider Peritonitis, das andere überlebte.

Für Meerschweinchen und Ratten war der Eiter nicht pathogen.



Wir verwandten in den letzten anderthalb Jahren bei jauchigen und auch bei gewöhnlichen Empyemen mit Erfolg die Bühlausche Heberdrainage mit nachfolgendem Absaugen des Eiters mit einer Wasserstrahlpumpe. Die Bühlausche Drainage hat den Vorteil, daß sie, mit Lokalanästhesie schmerzlos, in wenigen Sekunden ausgeführt werden kann, ohne daß der Patient aus seinem Bett genommen werden muß oder sonst stärker belästigt wird. Der Wundkanal schließt sich sehr gut um das Drainrohr, so daß es keiner weiteren Abdichtung bedarf. Die Drainage hat den weiteren Vorteil, daß das Exsudat nach Belieben schneller oder langsam abgelassen werden kann. Es ist dies sehr wichtig, da jeder größere Eingriff bei den oft sehr heruntergekommenen Patienten einen Collaps und den Exitus herbeiführen kann. Je nach Bedürfnis am ersten oder zweiten Tag wird das Drainrohr an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen, und zwar mit Zwischenschaltung einer den Druck selbsttätig regulierenden einfachen Vorrichtung (s. Fig. 3). Das mittlere Rohr kann mehr oder weniger tief in die Flüssigkeit eingetaucht werden. Bei einem Überdruck über das gewollte Maß tritt Luft durch das mittlere Rohr und gleicht den Druck aus. Nach unserer Erfahrung ist dabei zweierlei zu beachten:

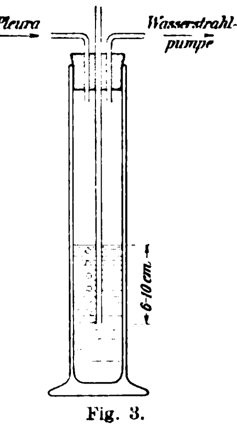


Fig. 3.

1. der Minusdruck darf nicht groß sein, 6—10 cm Wasser genügen.
2. Das Drainrohr muß lange liegen bleiben (2—3 Monate), die Wunden schließen sich nach Herausnahme des Drains sehr rasch, und es entstehen dann leicht Retentionen oder Wiederansammlungen des Eiters, selbst dann, wenn Rippenresektion ausgeführt wurde (siehe Fall Le).

Agglutination.

A. Blutserum Ke gegen Kultur Ke (Bac. disciformans).
Kontrollserum gegen Kultur Ke.

Verdünnung	Ke.—Serum	Kontrollserum
1:5	+	—
1:10	+	—
1:20	—	—
Kontr.	—	—

B. = A : andere Kultur Ke.

Verdünnung	Ke—Serum	Kontrollserum
1:10	+	—
1:20	+	—
1:40	+	—
1:80	—	—
Kontr.	—	—



10. Ho. Bronchitis putrida, Bronchiektasien. Rippenresektionen. Unterbindung der Arteria pulmonalis, Exstirpation des linken Unterlappens, Heilung.

22 jähriger Zeichner. Beginn der Erkrankung im 15. Jahr mit übelriechendem Auswurf. Schon 1 Jahr später mußte der Pat. ein Spital und später ein Sanatorium aufsuchen, da das Sputum in großer Menge ausgeworfen wurde und sehr übelriechend geworden war. Februar 1911 Spitaleintritt, es wurde besonders am Morgen nach kurzem Husten ca. 100 bis 150 ccm fötiden Sputums entleert. Im übrigen fühlte sich Pat. ordentlich wohl. Die Untersuchung ergibt links hinten ein Exsudat, außerdem über beide Lungen vereinzeltes Giemen. Links hinten unten ziemlich viele Rasselgeräusche. Trommelschlägerfinger. Die Punktion ergibt ein etwas rötliches, schwach trübes, steriles Exsudat. Temperatur bis 37,3°. Am 25. Februar auf Chirurgie verlegt (siehe de Quervain[1])). Thoracotomie ohne wesentliches Resultat. Sputum ca. 300 ccm 1. Mai und 23. Juni weitere Verkleinerung des Thorax durch Rippenresection, Sputummenge 150 bis 560 ccm. Wechselnde Temperaturen. 12. September weitere Verkleinerung des Thorax, 6. November Unterbindung der Arteria pulmonalis des linken Unterlappens. Während dieser Zeit sind die Beschwerden des Pat. stets ungefähr dieselben geblieben. Sputummenge ca. 300 ccm. 5. Februar 1912: Pat. klagt über die gleichen Beschwerden, Thorax ist links 5 bis 6 cm kleiner im Umfang als rechts. Links hinten unten zahlreiche feinblasige Geräusche, rechts hinten unten nur vereinzelte Rasselgeräusche zu hören. 22. Februar 1912 Abtragung des linken Unterlappens und der Lingula des linken Oberlappens. 31. Mai: Pat. hat viel weniger Husten, fühlt sich sehr wohl, kein Sputum mehr. Links hinten unten noch Rasselgeräusche zu hören, vereinzelte auch rechts hinten.

Die bakteriologische Untersuchung des excidierten Lungenstückes ergab:

Aerob: Bacillus penanaerobius.

Anaerob: Bacillus anaerobius diphtheroides.

Befund bei der ersten Pleurapunktion.

Man erhält eine gelbe, trübe, beim Erkalten erstarrende Flüssigkeit.

Aerobe und anaerobe Kultur steril.

Sputumuntersuchung.

Fünf Serien Milchzucker hohe Schicht ergeben nur aerobes Wachstum.

Eine Probepunktion vor der Operation ergibt ein schwach trübes, rötliches, geruchloses Serum, mikroskopisch polynucleäre Leukocyten und Lymphocyten in ungefähr gleicher Menge, einige rote Blutkörperchen, keine Bakterien.

Kultur: Aerob und anaerob steril.

11. Ha. Bronchitis purulenta, Lungengangrän. Perforation in die Pleura. Exitus.

25 jähriger Wirt kommt in benommenem Zustande in die Klinik. Pyopneumothorax links, Tod am Tage nach dem Spitaleintritt. Die Sektion ergibt eine Lungengangrän des linken Unterlappens mit Perforation in die Pleura. Pleuritis putrida links, Bronchitis purulenta, atrophische Lebercirrhose.

[1]) Lit. Nr. 164, 165.

Die bakteriologische Untersuchung ergab:
Aerob: Staphylococcus aureus.
Staphylococcus albus.
Eine Sarcine.
Bacterium Coli.
Bac. penanaerobius.
Anaerob: Mikrokokkus, nicht weiter untersucht.

Bei einem bei der Sektion entnommenen gangränösen Lungenstück wurde nur eine mikroskopische Untersuchung gemacht. Es zeigten sich die gleichen Bakterien wie oben.

12. Re. Otitis media purulenta beiderseits. Mastoiditis links mit Nekrose und Facialislähmung, Sinusthrombose, Sepsis, Lungenabscesse, Pleuritis putrida, Exitus.

4jähriger Knabe; mit 9 Monaten Scharlach, seit längerer Zeit Ausfluß aus der Nase. Vor 5 Tagen Schmerzen im rechten Ohr, am folgenden Tage Ausfluß aus demselben, vor 2 Tagen Schmerzen im linken Ohr und Eiterung aus dem Gehörgang, Brechen, häufig nicht ganz bei Bewußtsein, steife Haltung des Kopfes. Eintritt auf die Ohrenklinik (Prof. Siebenmann), linksseitige Facialislähmung, keine ausgesprochene Nackensteifigkeit. Ohren: beiderseits starke, nicht fötide Secretion, links Druckempfindlichkeit und Schwellung. Trommelfell beiderseits perforiert. Lumbalpunktion ergibt klaren Liquor, Druck nicht erhöht. Operation: beim Aufmeißeln des l. Warzenfortsatzes ergibt sich stinkender Eiter. Sinus sigmoideus zeigt keine Veränderungen. 2 Tage später: Die Wunde sezerniert wenig. 6 Tage später Schüttelfrost, Nackensteifigkeit. Operation: in der Tiefe der alten Wunde stinkender Eiter, Inzision des Sinus, Unterbindung der Vena jugularis interna. Einen Tag darauf Zeichen eines Exsudates über der Lunge links hinten unten; die Punktion ergibt stinkendes hämorrhagisches Exsudat. Thoracotomie. 2 Tage später alle Wunden mit stinkendem Eiter belegt ohne Tendenz zu Granulation, Milzvergrößerung, zunehmende Schwäche, subicterische Färbung, Temperaturen seit 3 Tagen 39 bis 40°. Exitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Status post operationem. Eiterige Sinusthrombose des Sinus sigmoideus sinister, des Sinus transversus sinister und des confluens. Septische, teils erweichende Lungenembolie. Lungeninfarkte, Empyem links. Leberverfettung. Subacuter Milztumor. Entzündlicher Hydrocephalus externus. Hirnoedem.

Die bakteriologische Untersuchung ergab:
Aerob: Sterilität.
Anaerob: Bacillus diphtheroides anaerobius.

13. Sch. Gonorrhöische Gonitis, Urethritis posterior, gebessert entlassen.

37jähriger Musiker. Vor 7 und 4 Jahren Gonorrhöe. Beide waren nicht richtig behandelt und nicht geheilt. Vor 4 Wochen Infektion an der Hand mit Lymphangitis. Seit 10 Tagen Schmerzen im rechten und dann im linken Knie. Behandlung mit Kantharidenpflastern. Bei der Aufnahme hatte der Pat. starke Schwellung



des linken Kniegelenks, die Haut über demselben mit Blasen bedeckt. Kniegelenkspunktion ergibt ziemlich dicken Eiter. Im Verlaufe von einem Monat Urethritis geheilt, Gonitis gebessert, weiterer Verlauf unbekannt.

Die bakteriologicshe Untersuchung ergab:

Aerob: Sterilität, auch keine Gonokokken.

Anaerob: Bacillus disciformans.

Einen gasbildenden, noch unvollständig untersuchten Bacillus.

Urethra: mikroskopisch: Gonokokken.

Es ist wahrscheinlich, daß hier der Anaerobe als Verunreinigung von der wegen Blasen nicht desinfizierbaren Haut herstammt.

Resumee.

In allen jauchigen Eiterungen sind Anaeroben gefunden worden, bei nicht jauchigen nur in einem Falle, bei welchen das gefundene Bakterium wahrscheinlich nicht als der Erreger der Eiterung anzusehen ist.

Die durch anaerobe Bakterien verursachten oder unter deren Mitwirkung entstehenden Eiterungen haben besondere Eigenschaften, welche sie von denjenigen, welche durch Aeroben allein entstehen, unterscheiden lassen.

Der Eiter ist dünnflüssiger, die Leukocyten sind meist stark geschädigt, oft vollständig verfallen; sie fehlen manchmal ganz. Dagegen sind meist große Mengen von Bakterien vorhanden. Der Eiter hat foetiden Geruch; der Geruch ist nicht immer derselbe bei verschiedenen Eitern. Es ist kein pus bonum et laudabile.

Klinisch zeigen die durch Anaeroben verursachten Fälle von Eiterungen meist schweren Verlauf. Die Wunden sehen schlecht aus. Granulationen fehlen oft. Der Puls ist klein, rasch, oft kaum zu fühlen. Die Patienten neigen sehr leicht zu Collaps, die darniederliegende Herztätigkeit reagiert sehr wenig auf Herzmittel. Das Sensorium ist oft getrübt, der Appetit fehlt. Das Fieber ist meistens sehr hoch. Schüttelfröste kommen vor. Die Rekonvaleszenz ist oft eine sehr langdauernde.

Diese Erscheinungen haben wahrscheinlich ihren Grund im Freiwerden von Giften bei der Eiweißzersetzung durch die Anaeroben, welche sich durch den foetiden Geruch bemerkbar macht, aber chemisch noch wenig untersucht ist.

Die Fälle lassen sich in folgender Tabelle zusammenfassen.

	Krankheit:	Gefundene Bakterien, durch Kultur oder mikroskopisch.:
1. Fall Le.:	Bronch. putrida Bronchiectasien Empyem	Aer.: 0. Anaer.: Bac. disciformans.

	Krankheit:	Gefundene Bakterien, durch Kultur oder mikroskopisch:
2. Fall Ca.:	Bronch. putrida Lungenabsceß	Aer.: Staphylococcus aureus, albus. Streptococcus pyogenes. Eine Diphtheroidee. Anaer.: Bac. disciformans.
3. Fall Ab.:	Postpneumonisches Empyem	Aer.: Streptokokken. Anaer.: nicht näher bestimmte Bakterien.
4. Fall Zi.:	Empyema pleurae	Aer.: 0. Anaer.: 1. Bacillus disciformans. 2. Fusiformer Bacillus (nicht gezüchtet).
5. Fall Tr.:	Pericholecystitis nach Appendicitis, Leberabsceß	Aer.: 0. Anaer.: Bac. disciformans.
6. Fall St.:	Larynxcarcinom Empyema pleurae	Aer.: Sarcinen, Streptokokken, Streptobacillen. Anaer.: 1. Bac. disciformans. 2. Strept. putrificus.
7. Fall Su.	Tbc.: Kaverne	Aer.: Pneumokokken. Anaer.: Bac. annuliformans.
8. Fall Trü.:	Ektasien, traumatisches Empyem	Aer.: Pneumokokken. Anaer.: nicht bestimmte Bakterien.
9. Fall Ke.:	Pneumonie Empyem	Aer.: 0. Anaer.: Bac. disciformans.
10. Fall Ho.:	Bronchitis putrida	Aer.: Bac. penanaerobius Anaer.: 1. nicht vollständig untersuchte Bakterien. 2. Bac. disciformans.
11. Fall Ha.:	Bronchitis putrida Gangrän	Aer.: Staphylococcus aureus u. albus Coli, Sarcinen. Bac. penanaerobius. Anaer.: 1. Bac. disciformans (nicht rein gezüchtet).
12. Fall Re.:	Otitis media Sinus thrombose Lungenabsceß	Aer.: 0. Anaer.: Bac. anaerobius diphtheroides.
13. Fall Sch.:	Gonitis gonorrhoeica	Aer.: 0. Anaer.: 1. Bac. anaerobius diphtheroides. 2. Bac. disciformans. 3. Gasbildender Kokkus.

Nur ein Anerobe fand sich in 4 Fällen und zwar:

Bac. disciformans . . . . 3 mal (Le. Tr. Ke.)
Bac. anaerobius diphtheroides . . . . . 1 mal (Re.).

Nur anaerobe Bakterien fanden sich in 6 Fällen und zwar:

Bac. disciformans . . . . 5 mal
Bac. anaerobius diphtheroides . . . . . 2 mal
Gasbildender Kokkus . . . . 1 mal
fusiforme Bacillen . . . . 1 mal.



Anaerobe Bakterien fanden sich neben Aeroben in 7 Fällen und zwar:

Bac. disciformans . . . . 3 mal
Bac. annuliformans . . . . 1 mal
Streptococcus putridus. . . . . 1 mal
Nicht näher bestimmte Anaeroben . . . 2 mal.

Nur aerobe Bakterien fanden sich in keinem Fall:

Aerobe Bakterien fanden sich neben den Aeroben in 7 Fällen und zwar:

Staphylococcus penanaerobius . . . . . 2 mal
Streptococcus pyogenes . . . . 3 mal
Streptobacillus . . . . 1 mal
Diphtherieartige Stäbchen . . . . 1 mal
Pneumokokken . . . . 2 mal
Staphylococcus albus . . . . 2 mal
Staphylococcus aureus . . . . 2 mal
eine Sarcineart . . . . 2 mal
Bac. coli . . . . 1 mal.

IV. Bakteriologischer Teil.

1. Bacillus disciformans.

Vorkommen.

a) Bei Fall Le. aus fötidem Eiter aus einem Empyem bei Bronchitis putrida in Reinkultur.
b) Bei Fall Ca. aus einem bei der Operation gewonnenen Lungengewebsfetzen aus einem Lungengangränherd. Außer dem Bac. discif. wurden noch gezüchtet der Staph. albus und der Staph. aureus, der Strept. pyogenes, ein diphtherieartiges Stäbchen.
c) Bei Fall Zi. aus einem rotbraunen stinkenden Eiter eines Empyems bei einem Fall von Lungentuberkulose. Außer dem Bac. discif. befand sich in dem Eiter noch ein fusiformer Bacillus und ein Kokkus, beide anaerob.
d) Bei Fall Tr. aus einem dickrahmigen Eiter in einem Leberabsceß in Reinkultur. Der Eiter enthielt wenig erhaltene Leukocyten und rote Blutkörperchen. Im Originalpräparat sind nur ganz wenige gramnegative Stäbchen zu sehen.
e) Bei Fall St. aus einem stark stinkenden dünnen Empyemeiter. Außer dem Bacillus disciformans wurden noch gezüchtet eine rote Sarcine, ein Streptokokkus, ein Streptobacillus und ein anaerober Streptococcus.

   Der Eiter enthielt noch ziemlich gut erhaltene Leukocyten und massenhaft Bakterien.
f) Bei Fall Ke. aus einem dünnen rötlichen Pleuraeiter in Reinkultur. Die in dem Eiter befindlichen polynucleären Leukocyten waren stark verfettet.
g) Bei Fall Schm. wahrscheinlich aus der Haut. Erst spät isoliert neben dem Bacillus diphtheroides anaerobius und einem gasbildenden Bacillus.

h) Bei Fall Ho. Bronchitis putrida neben Staphylococcus pen-anaerobius und einem noch nicht vollständig bestimmtem anaeroben Bacillus.

Beschreibung. Der Bacillus disciformans ist ein kleiner influenzaähnlicher Mikroorganismus von eher plumpen Formen. Form und Größe der einzelnen Invididuen variieren nicht sehr stark, seine Länge beträgt 1,0—0,5 μ. Seine Dicke 0,7—0,3 μ. Seine Enden sind abgerundet, so daß er sich meist als ovales Stäbchen präsentiert. Er findet sich häufig als einzelner Bacillus oder als Diplobacillus und bildet manchmal auch kleine Häufchen, aber nie Ketten oder Fäden (s. Tafel I Fig. 4).

Er färbt sich gleichmäßig mit den Anilinfarben und zeigt nach der Neisserschen Polfärbung keine Polkörner. Mit der Gramschen Methode gefärbt behält er meist die blaue Farbe bei, er hält diese aber nicht sehr fest, viel weniger als z. B. ein Staph. aureus. Nur kurzes Verlängern des Auswaschens in Alkohol hat die Entfärbung zur Folge. Er steht so auf der Grenze zwischen grampositiv und gramnegativ.

In viertägiger Kultur in Traubenzucker-Agar-Bouillon treten weniger regelmäßige Formen auf, sie sind weniger gleichmäßig gefärbt, oft dicker und länger, manchmal entstehen ganz kurze Ketten bis zu 3 oder 4 Glieder.

Er ist nicht beweglich.

Sporen wurden nicht beobachtet, ebensowenig eine Kapsel.

Die Kolonie wird in Milchzucker-Riba-Agar hohe Schicht sichtbar nach 24 Stunden als kleiner Punkt. Nach $1^1/_2$ Tagen sind es unregelmäßige Kugeln, welche in dem durchsichtigen Agar wie kleine Krystalle glänzen. Sie sind scharf begrenzt. Nach 2 Tagen haben sich die Kolonien etwas abgeflacht und sind ca. $^3/_{10}$—$^4/_{10}$ mm groß. Im Verlaufe von zwei weiteren Tagen entstehen, wenn die Kolonien weit genug auseinander sind, sehr schöne regelmäßige ziemlich flache Linsen. Diese besitzen oft auf einer Seite einen Nabel und sind dann hier etwas mehr gewölbt. Von der Fläche gesehen haben sie einen gelbbraunen Farbenton und sind etwas durchscheinend, der Rand ist scharf. (s. Tafel II Fig. 2—7.)

Mikroskopisch sieht man eine feine Granulation, die Mitte besitzt oft einen Kern. Im auffallenden Lichte hat die Kolonie eine weiße Farbe (ähnlich dem Staphylococcus albus). In Röhrchen, welche sehr stark besät sind, so daß die Kolonien sehr dicht stehen und nur ganz klein bleiben, zeigt sich oft eine Erscheinung, die ich als Wachstumsring bezeichne. Bei mikroskopischer Betrachtung zeigt sich, daß das Wachstum in der aeroben Zone (die obersten 1—2 cm des Agars, wo noch der Luftsauerstoff hindringen kann) aufhört und zwar mit einer ganz scharfen Grenze. Unterhalb derselben beginnt zunächst ein sehr starkes Wachstum 2—3 mm weit, so daß diese oberste Zone den Eindruck

eines dunklen Ringes macht. Bei näherem Zusehen sieht man, daß dieser dunkle Ring dadurch entsteht, daß in diesem Abschnitte größere Kolonien gewachsen sind. Unterhalb dieser Scheibe beginnt dann die gleichmäßige Trübung des Agars durch massenhafte kleinste Kolonien. In Röhrchen mit weniger starker Einsaat ist dieser Wachstumsring nur angedeutet oder er fehlt. (s. Tafel II Fig. 8.)

Ich erkläre mir das Auftreten des Wachstumsringes daraus, daß zwar der Bacillus an dieser obersten Stelle genügend anaerobe Bedingungen hat, daß ihm aber daselbst einerseits die Nährstoffe der aeroben Zone, in welcher keine Bakterien wachsen, noch infolge der Diffusion zur Verfügung stehen und daß er andererseits seine eigenen schädlichen Stoffwechselprodukte in die freie aerobe Zone hin diffundieren lassen kann.

Die Kolonie des Bac. d. ist wenig zusammenhängend und läßt sich ziemlich leicht und gleichmäßig auf dem Objektivträger verstreichen.

In flüssigen Nährböden wächst der Bacillus disciformans als feiner flockiger etwas zusammenhängender Bodensatz, ca. 1—2 cm hoch, die übrige Bouillon bleibt klar. In Agar-Traubenzuckerbouillon ist die bewachsene Zone etwas höher, es ist dann ein feiner, wie aus leichten Strichwolken bestehender Schleier zu sehen. (s. Tafel II Fig. 9.) In Fleischwasser wächst der Bacillus nur äußerst kümmerlich.

Die oberflächlichen Kolonien auf Riba-Traubenzucker-Agar haben eine grauweiße Färbung, sie sehen aus wie kleine Colikolonien, die Größe ist ungefähr $^1/_2$ mm, sie sind ziemlich flach, im durchscheinenden Licht haben sie eine gelbbräunliche Farbe, der Rand ist scharf, der Agar wird getrübt. Wenn größere Massen Kultur zusammengenommen werden, so entsteht eine weiße Farbe (ähnlich dem Staphylococcus albus).

Gas wird nicht gebildet.

In Gelatine kein Wachstum.

Die Milch wird langsam zur Gerinnung gebracht, die Kulturen haben nur einen schwachen muffigen Geruch.

Indol wird nicht gebildet.

Der Hiblersche Gehirnnährboden wird nicht geschwärzt.

Bei Zimmertemperatur ist kein Wachstum wahrzunehmen.

Die Kulturen halten sich bei Zimmertemperatur manchmal, aber nicht regelmäßig bis zu einem Monat. Um dieselben aber sicher weiterzüchten zu können, ist es nötig, sie alle 8—10 Tage weiterzuimpfen.

Die Ereptonbouillon wird leicht sauer gemacht (Zunahme der Säuerung bei 10 ccm Bouillon in 4 Tagen ca. 1 ccm $^1/_{10}$ n-NaOH). In Traubenzucker-Agar-Bouillon ist die Säuerung etwas größer (für 10 ccm Bouillon in 4 Tagen ca. 2,5—3,0 ccm $^1/_{10}$ n-NaOH).

Pathogenität. Der Bacillus ist im allgemeinen sehr wenig patho-



gen, am ehesten noch für Kaninchen bei großen Dosen. Doch sind hier die Versuche nicht gleichmäßig ausgefallen.

a) Kaninchen große Dosen des Bacillus[1]) (Fall Tr.) einem Kaninchen i. p.[2]) injiziert verursachte den Tod des Tieres an eitriger Peritonitis. Andere Tiere i. p. einsgepritzt (Bacillen von den Fällen Ca. und Zi.) ergaben ein negatives Resultat. I. p. und i. v. Injektion (große Dosen des Bacillus von Tr.) hatte den Tod des Tieres zur Folge nach 2 Tagen. Die Sektion ergab multiple Abscesse. Wenn einem Kaninchen große Massen von Kulturen (Bacillus von Ke. zusammen mit durch Eindampfen konzentrierter von Bacillen befreiter Bouillon [Toxin]) i. pl. injiziert wird, so entsteht eine fibrinöse Pleuritis, diese ist nach etwa 10 Tagen zu sehen, wenn das Tier getötet wird. Läßt man das Tier weiter leben, so heilt die Pleuritis aus. Versuche mittels der Bacillen von Ke. bei gleichzeitiger oder vorzeitiger Injektion von Aleuronat in die Pleurahöhle eine putride Pleuritis zu erhalten, mißlangen.

b) Meerschweinchen. Bei i. p. und i. pl. Injektion (Fall Ca.) bleiben die Tiere ganz gesund. Subcutane Injektion (2 ccm Traubenzucker-Agar-Bouillonkultur) hatte eine geringe Infiltration zur Folge, welche aber spontan heilte (Fall Le., Ca., Zi.).

c) Weiße Mäuse waren dem Bacillus gegenüber zum Teil resistent (Fall Ke.) zum Teil starben sie an einer langsamen Kachexie, im Verlauf von 5—8 Tagen.

Die Agglutination[3]) wurde gegenüber dem Serum von 2 Patienten ausgeführt. Das Serum des Patienten Ca. agglutinierte seinen Bacillus bis zu einer Verdünnung von 1 : 160 (1 Kontrollserum eines Gesunden nur bis 1 : 20). Das Serum des Patienten Ke. agglutinierte die eigenen Bacillen bis 1 : 10, ein anderes Mal bis 1 : 40 (das Kontrollserum ergab beide Mal schon bei einer Verdünnung von 1 : 5 ein negatives Resultat.

Der Bacillus disciformans ist eine bis jetzt noch nicht beschriebene Bakterienart.

Die folgenden Bakterien haben eine gewisse Ähnlichkeit mit demselben, unterscheiden sich aber doch von dem Bacillus disciformans.

a) Der Bac. thetoides (Guillemot), mit welchem der Bac. d. am nächsten verwandt ist, ist ein etwas größerer ovoider Bacillus, seine Kolonien werden bis zu 3 mm groß, er ist gramnegativ, in Bouillon bildet er lange Ketten, er bildet Gas.

b) Der Bacillus fragilis ist gramnegativ.

c) Der Bacillus radiiformis bildet Gas.

---

[1]) Diese Versuche wurden alle mit Reinkulturen gemacht. Wo der Eiter injiziert wurde, ist das bei den einzelnen Fällen bemerkt.

[2]) i. p. = intraperitoneal. i. pl. = intrapleural. i. v. = intravenös. sub. ist subcutan.

[3]) Zur Agglutination wurde die makroskopische Methode verwendet.



d) Der Bac. Ghon, Mucha, Müller Nr. 1 und 4 bilden lange Fäden und schwärzen den Hiblerschen Gehirnnährboden.

e) Der Bac. von Niosi ist wie der Bac. d. auf der Grenze stehend zwischen grampositiv und negativ, bildet aber manchmal Gas.

f) Der Bac. von Ruß hat in der Form viel Ähnlichkeit, ist aber gramnegativ.

g) Der Kokkobacillus von M. Heyde bildet Gas.

h) Das Bakt. halosepticum (Wyss) ist gramnegativ, wächst zu Fäden aus, bildet Gas und Indol.

2. Bacillus annuliformans.

Vorkommen. Fall Su. in einem stark stinkenden dünnflüssigen Eiter, aus einer tuberkulösen Kaverne. Die Leukocyten waren stark verfettet, mikroskopisch sah man ziemlich viele schlanke, gramnegative Stäbchen und vereinzelte Fäden. Neben dem Bac. a. konnten Pneumokokken gezüchtet werden.

Beschreibung. Der Bac. a. ist ein sehr feiner Bacillus, kleiner als die Influenzabacillen, manchmal an einer Seite etwas keulenförmig angeschwollen, gramnegativ. Die Anschwellungen sind zuweilen grampositiv. Die Bacillen sind unbeweglich.

In Traubenzucker-Agar hohe Schicht wächst der Bacillus als feiner Ring in der von Bang für den Bacillus des seuchenhaften Abortes des Rindes angegebenen Art. Erst nach 4—5 Tagen entsteht bei 37° ca. 8—10 mm unter der Oberfläche eine 2—3 mm breite aus oft kaum sichtbaren Punkten zusammengesetzte Scheibe. Dieselbe zeigt nach oben und unten ein etwas verstärktes Wachstum, so daß zuweilen der Eindruck einer Doppelscheibe entsteht (s. Fig. 4). Manchmal findet man in der Tiefe des Röhrchens noch einige vereinzelte größere Kolonien. Die einzelnen Kolonien sind sehr klein, höchstens $1/4$ mm groß, unter dem Mikroskop bestehen sie aus einem dunklen Kern von gelbbrauner Farbe, von welchem aus kleine baumartige Verästelungen gehen (s. Fig. 5).

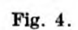


Fig. 4.

In Milchzuckeragar ist kein Wachstum zu sehen.

In Bouillon und Fleischwasser wächst der Bac. a. als feine krümelige Masse, zwischen welcher sich einige deutliche scharf gezeichnete feine Stäbchen zeigen. Einige Stäbchen zeigen Verfall in einzelne Körner. Die Lagerung der Stäbchen ist oft diphtheriebacillenartig.

Die Vitalität ist sehr gering, der Bacillus muß, um weiter verimpft werden zu können, sofort nach seinem Erscheinen wieder weiter übertragen werden.



Leider ist mir die Kultur dieses Bacillus abgestorben. Ich habe denselben, obschon er seines scheibenförmigen Wachstums und seiner merkwürdigen Kolonienform wegen leicht zu erkennen ist, nicht wieder angetroffen.

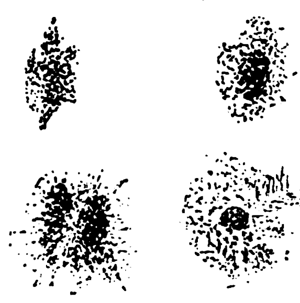
Weiße Mäuse sterben zwei Tage nach der Injektion von 0,3 ccm, Kultur an Sepsis.

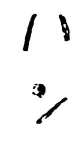
Der Bacillus annuliformans ist leicht zu kennen an der Art, wie er als Scheibe in der hohen Schicht wächst. Er hat diese Eigenschaft sonst nur noch mit dem Bacillus von Bang gemein, der sich aber durch seine übrigen Eigenschaften leicht von dem Bac. a. trennen läßt. (Der Bacillus Bang hat große Vitalität, wächst auch bei Zimmertemperatur.)

3. Bacillus anaerobius diphtheroides.

Vorkommen.

a) Fall Re. Bei einem Kinde mit Otitis media und nachfolgender Mastoiditis, Sinusthrombose, Sepsis, Lungenabscessen, Pleuritis putrida. Der Eiter war dünnflüssig und rötlich trübe, die Leukocyten waren stark verfallen. Der Bac. a. d. fand sich in Reinkultur im Eiter vor.





a) B. annuliformans. 8tägige Traubenzuckeragarkultur. b) B. annuliformans.
Fig. 5.

b) Bei Fall Sch, bei einer Gelenkspunktion, wahrscheinlich als Verunreinigung von der Haut aus zusammen mit dem Bacillus disciformans und einem gasbildenden Bacillus.

Beschreibung. Der Bac. a. d. hat in Milchzuckeragar hohe Schicht gezüchtet die Form und Größe des Diphtheriebacillus, er ist aber eher etwas plumber als dieser. Auch die Lagerung hat Ähnlichkeit mit der des Diphtheriebacillus, da man ihn oft in der Stellung eines V oder Y sehen kann (s. Tafel II Fig. 10.)

Er ist unbeweglich.

Er ist grampositiv, aber er behält ähnlich wie der Diphtheribacillus die Farbe nicht sehr lang.

In flüssigen Nährböden sind die Stäbchen etwas kürzer und zerfallen manchmal in ganz kurze Stücke, so daß kurze Streptokokkenketten vorgetäuscht werden können. Der Bacillus bekommt so ein mehr knorriges Aussehen.

Sporen werden nicht gebildet.

Kapseln wurden nie beobachtet.

In Milchzuckeragar hohe Schicht sind am Ende des zweiten Tages die Kolonien als feine Punkte zu sehen. Sie vergrößern sich allmählich

zu ziemlich undurchsichtigen Kugeln von 2—3/10 mm Größe. Nach 4 Tagen entstehen dicke, undurchsichtige Linsen bis zur Größe von 1 mm. Die Linsenform ist oft nur angedeutet. Es haben dann die Kolonien mehr die Form eines Herzens oder die eines formlosen Klumpens. Das Wachstum beginnt in den Röhrchen bei sehr dichter Einsaat 2—3 mm unter der Oberfläche; ist die Einsaat weniger stark oder die Lebensfähigkeit geringer, so beginnt ein Wachstum erst 10—12 mm unter der Oberfläche. Ein Wachstumsring, wie beim Bacillus disciformans beschrieben wurde, ist nicht zu sehen oder höchstens andeutungsweise, auch ist die Grenze im Beginn der Wachstumszone nicht so scharf wie beim Bacillus disciformans, sondern zu oberst gegen die aerobe Zone zu sind nur ganz kleine einzelne Kolonien zu sehen, erst $^1/_2$—1 cm, weiter unten erhalten diese ihre volle Größe (s. Tafel III Fig. 1.)

Einer für diesen Bacillus typische Eigenschaft in der Art des Wachsens muß noch Erwähnung getan werden, trotzdem sie nicht immer beobachtet worden ist. Man sieht nämlich in einzelnen in Serien angelegten Kulturen, am deutlichsten in solchen Röhrchen mit weniger starker Einsaat, wo die Kolonien zunächst von oben nach unten an Größe zunehmen bis zu einer gewissen Tiefe. Daselbst gehen die großen Kolonien unvermittelt in kleine über, welche dann in gleicher Größe bis zum Grund des Röhrchens anzutreffen sind (s. Tafel III Fig. 2. 3, 4.)

Die Grenze ist so scharf, daß sie auch mikroskopisch deutlich sichtbar ist, und es sind keine kleinen Kolonien in der Zone der großen zu finden (s. Tafel III Fig. 5.)

Die Stelle des Übergangs des großen in die kleinen Kolonien kann so weit in der Tiefe des Röhrchens liegen, daß sie bis auf den Boden des Röhrchens herunterkommt. Möglicherweise ist das Fehlen dieser Erscheinung bei einigen Serien darauf zurückzuführen, daß die Agarsäule nicht lang genug ist oder nicht tief genug geimpft wurde (s. Tafel III Fig. 1.)

Ich hatte bei der erstmaligen Beobachtung dieses Phänomens an eine Verunreinigung gedacht, es trat aber in Kulturen auf, welche ich für Reinkulturen ansah und welche zu diesem Zwecke noch mehrmals rein gezüchtet worden waren. Es war mir auch nicht möglich, bei solchen Kulturen zwei Arten Bakterien zu züchten. Man konnte von der oberen Partie oder von der untern abimpfen, stets konnte wieder dieses merkwürdige Absetzen im Wachstum konstatiert werden. Auch haben die Kolonien in den oberen Partien die gleichen Formen wie die in den unteren Partien, ein Unterschied war nur in der Größe vorhanden (s. Tafel III Fig. 6, 7, 8). Auch die mikroskopische Untersuchung der Bacillen ergab keinen Unterschied zwischen den oben oder unten gewachsenen. Zur Erklärung dieses merkwürdigen Wachstums

glaube ich analoge Gründe anführen zu müssen, wie für die des Wachstumsringes des Bacillus disciformans, nämlich Abnahme des Sauerstoffgehaltes und gegenseitige Beeinflussung im Wachstum.

In flüssigen Nährböden (Ereptonbouillon) entsteht ein dichter Bodensatz, während die Bouillon selbst fast klar bleibt. Das Depot besteht aus ganz lockeren Flocken. In Traubenzuckeragarbouillon besteht es aus etwas dichteren Körnchen als in Ereptonbouillon.

Auf der Oberfläche entstehen kleine Kolonien ähnlich denen von Diphtheriebacillen, aber in der Durchsicht etwas mehr gelblich erscheinend als diese. In der Mitte haben sie einen krystallartigen Kern, manchmal sind auch 2 Kerne zu sehen.

Gas wird nicht gebildet.

Die Milch wird langsam zur Gerinnung gebracht, es entsteht ein Geruch nach faulem Käse. Indol wird nicht gebildet.

Der Hiblersche Nährboden wird nicht geschwärzt.

Die Ereptonbouillon wird durch den Bac. a. d. angesäuert (2,0 bis 1,8 ccm $^1/_{10}$ n-NaOH auf 10 ccm Bouillon). Etwas mehr Säure entsteht in Traubenzuckeragarbouillon (2,9 ccm).

Der Bac. a. d. wächst nicht bei Zimmertemperatur.

Seine Vitalität ist ziemlich groß, es gelingt meist nach noch 2 Monaten, ihn weiter zu züchten.

Meerschweinchen subcutan injiziert (2 ccm Traubenzuckeragarbouillon), erhalten nur eine kleine Infiltration, welche spontan heilt.

Der Bac. a. d. hat sehr viel Ähnlichkeit mit dem Bacillus ramosus (Veillon), er unterscheidet sich von ihm dadurch, daß er kein Gas bildet. Aus dem gleichen Grunde ist der Bac. a. d. nicht identisch mit dem von Niosi beschriebenen Bakterium, welches noch mehr Gas bildet als der Bacillus ramosus. Der Bacillus ramosus scheint außerdem noch in längeren Filamenten wachsen zu können, als dies der Bac. a. d. tut.

Der von Debono isolierte Bacillus bildet ebenfalls Gas.

Der von Runeberg isolierte Bacillus ramosoides ist schwach beweglich, bildet sehr lange Ketten, auch ist er Gasproduzent.

4. Der Streptococcus putrificus (Schottmüller).

Vorkommen. Bei Fall St. aus einem stark stinkendem Empyemeiter. Er wurde neben dem in größerer Menge vorkommenden Bacillus disciformans erst spät isoliert. Aerobe Bacillen wurden gezüchtet: ein rote Sarcine, ein Streptokokkus, ein Streptobacillus.

Beschreibung. Der Strept. putr. ist ein großer Streptokokkus, der lange Ketten bildet. Meist sind zwei Glieder näher beieinander, die einzelnen Kokken sind ziemlich gleich groß. Er ist grampositiv (bei starker Entfärbung aber gramnegativ). Die Ketten sind ziemlich lang und meist zierlich gewunden. Manchmal sind einige Glieder sehr nahe beieinander, wodurch der Eindruck eines kurzen Stäbchens entsteht.

Zwischen den grampositiven Kokken findet sich noch etwas gramnegative Zwischensubstanz.

Sporen und Kapseln fehlen.

Die Kolonie wird am 2. Tage sichtbar. Wenn sie sich ungestört ausdehnen kann, wird sie bis zu 3 mm groß. Es entstehen flache, schlanke, scharf begrenzte Linsen (s. Tafel IV Fig. 1). Die obersten Kolonien sind stets etwas kleiner als die unteren. In dicht besäten Röhrchen geht das Wachstum bis zu 2 mm, in weniger stark besäten aber nur bis zu ca. 5 mm unter die Oberfläche. Bei sehr starker Einsaat wird der Ribamilchzuckeragar trüb. Bei einzelnen ganz großen Kolonien bleibt der Agar klar, nur in der Umgebung der Pole der Linsen tritt eine Trübung auf. Die Trübung ist stärker in Traubenzuckerribaagar (s. Tafel III Fig. 9, 10).

Die obersten Kolonien sind stets etwas kleiner als die unteren, doch ist die Zunahme der Größe nicht so deutlich wie beim Bacillus anaerobius diphtheroidus. Die Kolonie hängt ziemlich fest zusammen und läßt sich leicht als Ganzes mit der Pipette aus dem Agar herausheben.

Auf der Oberfläche ist sein Wachstum dem des Typhusbacillus ähnlich (s. Tafel IV Fig. 3, 4, 5) mit etwas bräunlicher Beifarbe.

In der Ereptonbouillon wächst der Bacillus als krümeliger Bodensatz, die überstehende Flüssigkeit bleibt klar. In Agarbouillon entstehen ziemlich große Flocken, zwischen welchen man die klare Bouillon sieht (s. Tafel IV Fig. 2).

Gas wird nicht gebildet.

Indol wird nicht gebildet.

Der Hiblersche Nährboden wird nicht geschwärzt.

Acidität. In 10 ccm Ereptonbouillon 1,8—2,2 ccm $^1/_{10}$ N. NaOcH In Traubenzuckeragarbouillon 3,6 ccm $^1/_{10}$ N. NaOH.

Meerschweinchen subcutan injiziert (2 ccm Agartraubenzuckerbouillon) bekommen nur ein mäßig starkes, in 9 Tagen spontan heilendes Infiltrat.

Der Bacillus scheint mir identisch zu sein mit dem von Schottmüller beschriebenen Streptococcus putrificus, wenigstens so weit vergleichbare Angaben vorliegen. Der Streptococcus anaerobius micros (Lewkowicz) scheint der Beschreibung nach kleiner zu sein als der oben beschriebene, der von Runeberg angeführte Streptokokkus bildet Gas und ist intensiv grampositiv, während der oben beschriebene kein Gas bildet und nicht sehr stark grampositiv ist.

5. Staphylococcus penanaerobius.

Es möge hier noch die Beschreibung dieses Bacillus gestattet sein, trotzdem er nicht obligat anaerob ist, da er zweimal neben Anaeroben gefunden wurde und besser anaerob als aerob wächst.



Vorkommen.

a) Bei Fall Ho. aus einem bei der Operation (Prof. de Quervain) gewonnenen Lungenstück. Außerdem konnten aus der Kultur fast ein Jahr später zwei streng anaerobe Mikroorganismen isoliert werden.
b) Bei Fall Ha. neben Staphylococcus aureus, albus, einer Sarcinenart und dem Bacterium coli. Anaerob war vorhanden (nicht reingezüchtet) der Bac. disciformans.

Beschreibung. Der Staphylokokkus ist ein feiner Kokkus von der Größe des Staphylococcus aureus. Er ist meist in Häufchen oder zu zweien angeordnet. Gelegentlich findet man aber auch ganz kurze unregelmäßige Ketten von 4—8 Gliedern (s. Tafel IV Fig. 8). Die einzelnen Kokken sind ziemlich gleich groß. Sie sind gramnegativ, doch halten sie den Farbstoff etwas länger als z. B. Bact. coli. Anilinfarben nehmen sie gleichmäßig an. Kapseln und Sporen wurden nicht beobachtet. Er wächst ziemlich gut auf Löfflerschem Serumnährboden (aerob), sehr spärlich und erst am zweiten Tage auf Traubenzuckerribaagar (aerob). In Milchzuckerriba hoher Schicht erscheinen die Kolonien oft schon nach 18 Stunden. Es sind im Beginn kleine undurchsichtige Kugeln. Nach zwei Tagen entsteht eine plumpe, linsenförmige Kolonie, oft auch Stern- oder Maulbeerformen (s. Tafel IV Fig. 9, 10). Sie sind im durchscheinenden Lichte dunkelbraun, im auffallenden Lichte schmutzig fleischfarben weiß. Die obersten Kolonien sind kleiner als die ohne Sauerstoff wachsenden (s. Tafel IV Fig. 6, 7).

In flüssigen Nährböden wächst der Kokkus als körniger Bodensatz (anaerob). Die überstehende Bouillon bleibt klar.

Gas wird nicht gebildet.

Die Milch gerinnt langsam. In Gelatine kein Wachstum.

Keine Indolbildung.

Der Hiblersche Nährboden wird nicht geschwärzt.

In Ereptonbouillon entsteht eine geringgradige Säuerung (1,4 ccm $^1/_{10}$ N. NaOH auf 10 ccm Bouillon. In Agarbouillon 2,5 ccm $^1/_{10}$ N. NaOH).

Die Vitalität beträgt 1—2 Monate.

Bei Zimmertemperatur ist kein Wachstum zu sehen.

Für Meerschweinchen, subcutan injiziert, ist er nicht pathogen.

Der Staphylococcus penanaerobius ist verwandt mit dem von Gräf und Wittneben beschriebenen Streptokokkus. Bei unserem Bacillus konnten aber nie längere Glieder gesehen werden. Auch ist er gramnegativ.

V. Schluß.

Ich habe die vorliegenden Bakterien möglichst genau beschrieben, weil bis jetzt noch sehr wenig genaue Beschreibungen dieser Anaeroben



existieren, so daß es in den meisten Fällen nicht möglich ist, aus den Publikationen sichere Vergleiche zu ziehen zwischen den gefundenen Bakterien und den in der Literatur niedergelegten Arbeiten.

Aus dem gleichen Grunde habe ich möglichst viele Photographien beigelegt, weil diese oft mehr sagen als längere Auseinandersetzungen. Alle Photographien sind nicht retouchiert und dienen daher auch als Belege.

Wo es anging, habe ich Vergleiche mit bekannten aeroben Bakterien gezogen, so z. B. bei der Gramfärbung, wenn es sich nicht um absolut grampositive oder gramnegative Bakterien handelte, sondern um solche, welche auf der Grenze standen zwischen grampositiv und gramnegativ. Ich halte das für sicherer als die Angabe der Minutenzahl, welche zur Entfärbung nötig ist, da diese je nach der Dicke des Ausstrichpräparates sehr wechseln kann.

Die gefundenen Bakterien haben zum Teil große Ähnlichkeit mit solchen, welche in der Literatur vorkommen, aber sie differieren doch stets in einem oder einigen wichtigen Punkten von denselben. Da die beschriebenen Eigenschaften sehr konstant sind, so muß denselben bei der Bestimmung ein Wert beigelegt werden.

Da ich glaube, daß es nötig ist, die einzelnen Bakterien ganz genau zu definieren und zu beschreiben, bevor man sie zu Gruppen zusammenstellt und über ihre Pathogenese etwas Sicheres behauptet, so habe ich in dieser Arbeit weniger darauf gesehen, möglichst viele Bakterien zu isolieren, als einzelne Arten sicher rein zu erhalten und genau und möglichst lange kennen zu lernen. Die isolierten Stämme wurden immer weiter gezüchtet und weiter beobachtet, so daß man die neuesten Resultate mit den ältesten vergleichen konnte. In früheren Zeiten ist viel die Rede von Variabilität. In einer sich über 3 Jahre erstreckenden, sehr lesenswerten Arbeit sagt Runeberg (Seite 130): „Die Leichtigkeit, mit der manche der von mir zitierten Anaerobiern oft mit Veränderungen in morphologischer Hinsicht auf den Eintritt neuer, von den früheren abweichenden Lebensbedingungen reagieren, ist namentlich auffällig, wenn man hiermit die recht ausgeprägte morphologische Stabilität vergleicht, welche die meisten pathogenen sauerstofftoleranten Bakterien verraten.“ Und Heyde: „Jeder kennt die Schwankungen, die sie während der Beobachtungszeit im morphologischen und biologischen Verhalten aufweisen, und weiß, wie verschieden sich unter Umständen Stämme gleicher Provenienz unter gleichen Bedingungen verhalten“ (Seite 652). Beinahe in jeder Arbeit finden sich solche Bemerkungen wie: Bildet „gelegentlich“ Gas usw.

Nach meinen Erfahrungen komme ich zu ganz anderen Resultaten, wenigstens für meine Stämme. Ich kann behaupten, daß sich ihre Morphologie mindestens ebenso gut erhält wie die eines

Stammes von Typhusbacillen oder von Staphylococcus aureus. Dabei finden sich unter meinen Stämmen solche von einem Alter von 4 Jahren. Diese haben bei einer durchschnittlich alle Wochen stattfindenden Überimpfung eine erhebliche Generationenzahl.

Ich habe bei keinem der Stämme eine Variabilität konstatieren können, sondern ich habe mich, nachdem ich beim Beginn meiner Arbeit auch an eine solche glaubte, überzeugen müssen, daß die variierenden Stämme jeweilen keine Reinkulturen waren.

Es braucht allerdings sehr viel Arbeit, bis man zwei längere Zeit miteinander gewachsene Stämme voneinander rein getrennt hat. Die Annahme von Rist (Thèse) von einer gewissen Symbiose verschiedener Anaeroben kann ich bestätigen. So waren im Falle Ho. lange Zeit drei Mikrobenarten nebeneinander gewachsen, die Kultur machte den Eindruck einer Reinkultur, es wurde auch mehrere Male von einer Kolonie weitergeimpft. Erst spät gelang es mir, aus dem Gemisch mittelst des Plattenverfahrens die symbiotisch miteinander lebenden Bakterien, den Bacillus disciformans, den Staphylococcus penanaerobius und einen streng anaeroben Bacillus (nicht vollständig bestimmt) zum Wachstum zu bringen. Ganz ähnlich war es im Falle Sta. Hier waren im Originalpräparate kurze Stäbchen und Kokken vorhanden, die Kultur variierte, der Bacillus schien bald mehr als kurzer Bacillus, bald mehr als Kokkus zu wachsen. Erst nach ca. 1 Jahr gelang es, einen Bacillenstamm (kurze Bacillen, Bacillus disciformans) und einen Streptokokkenstamm (Streptococcus putridus) zu isolieren. Beide Stämme haben seither jede Variabilität verloren. Die Schwierigkeit, mit welcher sich trotz Übung in bakteriologischer Technik diese Bakterien trennen lassen, ist erheblich.

Die vorliegenden zwei Fälle zeigen auch gerade einen Grund, warum man oft Reinkulturen vor sich zu haben glaubt, trotzdem dies nicht der Fall ist. Wenn in einer Kultur, wie z. B. im Falle Ho., ein gram $\mp$ Kokkus vorhanden ist, daneben noch Stücke von einem Streptokokkus gram $\pm$ und ein kurzer grampositiver Bacillus, so sieht das sehr leicht aus, als ob die ganze Kultur eine Reinkultur eines Kokkobakteriums sei, in welcher dann die Kokken ganz junge Individuen, die Diplokokken oder kurzen Streptokokken, sich in Teilung befindliche Stäbchen vorstellen. Dies geschieht um so leichter, als jede dieser Bakterienarten in der Kultur die Linsenform zeigt und da die Unterschiede in der Größe, der Dicke und der Färbung der Linse nicht sehr bedeutend sind. Außerdem können die Kolonienformen sich gegenseitig beeinflussen.

Es ist also nicht leicht zu unterscheiden, ob in einem bestimmten Falle wirklich eine Reinkultur vorliegt oder nicht; daß unter Umständen aber auch die Verimpfung einzeln stehender Kolonien zu einer Misch-



kultur führen kann, ist aus drei Gründen möglich oder sogar wahrscheinlich.

Erstens, es wäre denkbar, daß die Schmetterlingsformen der Kolonien, die überall beschrieben werden, und die aus zwei sich schneidenden Linsen bestehen, nicht, wie das gewöhnlich der Fall ist, aus zwei gleichartigen Bakterien, sondern aus zwei ungleichartigen Bakterien entstehen. (Beweisen kann ich das noch nicht, das müssen weitere Untersuchungen ergeben.) Auf Tafel IV (Fig. 11) ist die Photographie von einer sternförmigen Kolonie des Staphylococcus penanaerobius abgebildet, welche wahrscheinlich aus einer Gruppe von der gleichen Art angehörenden, Bakterien entstanden ist. Ich hielt sie früher für typisch, später sah ich, daß die Grundform auch eine Linse ist.

Ganz ähnlich habe ich früher bei anderen Bakterien Stern-, Kugel- oder Schmetterlingsformen beobachtet und diese für typisch gehalten in Kulturen, die sich zum Teil nachher als Mischkulturen ausgestellt haben (Tafel IV Fig. 12, 13, 14).

Im weiteren wäre es denkbar, daß sog. Tochterkolonien (s. Tafel IV Fig. 15, 16) aus ganz kleinen Kolonien anderer Bakterien bestehen würden. Diese Tochterkolonien sind viel seltener beschrieben als die Sternformen usw., offenbar darum, weil man sie oft nur mit dem Mikroskop sieht, oder weil sie, wenn sie nahe an der Mutterkolonie liegen, nur als Excrescenzen oder Unebenheiten derselben angesehen werden. Doch sind auch diese Tochterkolonien in der Literatur vorhanden (z. B. bei Runeberg, Bacillus thetoides).

Eine dritte Möglichkeit zum unerkannten Weiterimpfen von Verunreinigungen liegt darin, daß gewisse Bakterien oder Bakteriengruppen gar nicht zu Kolonien auswachsen sondern als solche lebensfähig in der Kultur liegen bleiben und so auch mikroskopisch unerkannt bei der Abimpfung mitgenommen werden.

Das gleiche gilt für die aerobe Zone der hohen Schicht, in welcher bei der Verteilung auch Bakterien eingeimpft werden, welche dann aber nicht zu Kolonien auswachsen; trotzdem können sich die Bakterien lebensfähig erhalten, da sie daselbst bis zu einem gewissen Grade vor dem Luftsauerstoff geschützt sind.

Man könnte mir nun einwerfen, daß das Konstantwerden späterer Kulturen nur auf dem Verlorengehen von gewissen Eigenschaften, z. B. derjenigen Gas zu bilden, beruhe, und nicht auf einem spät eingetretenen Reinwerden der Kultur. Es ist mir nun aber gelungen, aus einer nicht gasbildenden Kultur einen Kokkus zu isolieren, der, trotzdem er $^3/_4$ Jahre mit anderen Bakterien zusammengewachsen war und garnicht oder nur Spuren von Gas gebildet hatte, nach seiner Reindarstellung ein sehr ausgezeichnetes Gasbildungsvermögen zeigte. Dieser Kokkus war also mitgezüchtet worden und hatte selten Gas

gebildet, weil durch das Mitwachsen anderer Bakterien sein eigenes Wachstum so behindert war, daß er nur in geringer Menge in der Kultur auftreten konnte, so daß es nicht zu einer Gasbildung ausreichte.

Es scheint mir daher unrichtig, die Anaeroben in einen Gegensatz zu setzen gegenüber den Aeroben, als ob erstere viel variabler wären als letztere, sondern der Gegensatz zwischen den beiden Arten besteht darin, daß die Anaeroben viel schwerer züchtbar sind. Dies kommt schon darin zum Ausdruck, daß wir gerade bei den ausgebildeten Untersuchungsmethoden bei Aeroben, z. B. Diphteriebacillen und Typhusbacillen, kaum mehr auf Bacillen im Originalausstrich fahnden, sondern direkt zur Kultur derselben schreiten. Bei den Aeroben ist es leicht, die Bacillen zu verteilen und dann jeden Bacillus zum Wachstum zu bringen (Burri, Tuscheverfahren). Bei den Anaeroben gelingt es nicht so leicht. Wir benötigen noch Nährböden, auf welchen sie gut wachsen. Die Bakterien selbst bedienen sich der Symbiose im weitesten Sinne. Dies ist die Methode, auf welcher das Fortgedeihen der Anaeroben in der Natur beruht. Es basiert ja eine schon lang geübte Methode zur Züchtung anaerober Bakterien auf dem Umstande, daß diese zusammen mit aeroben Bakterien auch bei Vorhandensein von Luft wachsen. Auch lebendes Gewebe tut diesen Dienst. Es könnten also auch die Anaeroben unter sich eine Begünstigung des Wachstums zur Folge haben durch eine Art von Symboise, so daß sehr leicht zwei nebeneinander liegende Bakterien zu einer Mutter- und Tochterkolonie auswachsen. (Daß sich bei sehr starkem Wachstum die Anaeroben gegenseitig am Wachstum hindern oder sich gegenseitig abtöten, spricht nicht dagegen, daß sie sich in der Zeit ihrer ersten Generationen gegenseitig das Wachsen erleichtern.)

Gerade aber diese obenerwähnte Methode zur Verbesserung des Wachstums dürfen wir nicht anwenden, wenn wir Reinkulturen züchten wollen, und gerade durch die Methode der Hilfsmuskeln sind Verunreinigungen der Stämme vorgekommen. So sind die denaturierten Stämme von Rauschbrand Graßbergers und Schattenfrohs wahrscheinlich nichts anderes, als Verunreinigungen der Kulturen durch ähnlich wachsende Clostridienarten, welche überall in der Natur vorkommen (s. a. von Hibler, von Werdt). Also von dieser Methode und allen ihren Abarten, so gute Dienste sie für gewisse Zwecke leisten mag, muß abgesehen werden; aus dem gleichen Grunde müssen alle diejenigen Materialien von dem Gebrauch ausgeschlossen werden, welche sich nicht sterilisieren lassen (natives Eiweiß usw.).

Zuerst müssen wir nun die Mittel finden, einmal, um leichter Verunreinigungen erkennen, zum anderen, um leichter Reinkulturen darstellen zu können. Die leichtere Isolierung der Bakterien ist das Ziel, das zunächst zu verfolgen ist. Ich glaube in dieser



Hinsicht einen Schritt weiter gekommen zu sein, obschon ich nicht verkenne, daß es noch vieler Mühe bedarf, bis die Methode so weit gediehen ist, daß wir relativ leicht und in kurzer Zeit die anaeroben Bakterien aus Gemischen rein züchten können oder daß wir Differentialnährböden für einzelne Gruppen besitzen werden.

Zur Beurteilung, ob Reinkulturen vorliegen, dienen die Platten gut, sie erlauben eine größere Zahl von Kolonien von beiden Seiten mikroskopisch zu kontrollieren. Eine weitere Möglichkeit, Verunreinigungen einer Kultur zu erkennen, ist die, daß man Ereptonbouillonkulturen anlegt. Es wachsen dann einige Bakterien, welche in gewöhnlichem Milchzucker-Riba-Agar hoher Schicht nur in ganz geringer Zahl vorkommen, viel kräftiger und reichlicher und können dann entweder mittelst mikroskopischer Untersuchung oder dadurch, daß man aus der Ereptonbouillon Platten anlegt, erkannt werden.

Zur leichteren Herstellung von Reinkulturen ist ebenfalls wieder das Plattenverfahren mit den oben erwähnten Nährböden (mit Erepton- oder Ribazusatz) zu empfehlen. Die Ausbreitung des Agars zu Platten erlaubt eine große Anzahl von Bakterien abzuimpfen (nach oder unter mikroskopischer Kontrolle). Man erhält unter vielen Abimpfungen eher eine Reinkultur als unter wenigen, und diese Methode gestattet ferner auch, selten vorkommende Kolonienformen einzeln abzuimpfen. Man kann leichter einfache Formen auslesen als in Röhrchen, aus welchem man im besten Falle aus einem Röhrchen nur ca. zehn Kolonien abimpfen kann, ohne Gefahr laufen zu müssen, in den Stichkanal einer früheren Abimpfung zu gelangen. Durch den Zusatz von Riba oder Erepton zum Agar gelingt es auch, die Zahl der auskeimenden Bakterien zu vermehren, so daß es weniger vorkommen wird, daß nicht zu Kolonien ausgewachsene Bakterien mitverschleppt werden.

Die Erkenntnis von der außerordentlich schweren Züchtbarkeit und Isolierbarkeit der Anaeroben muß sehr zur Vorsicht mahnen bei der Verwertung früherer Befunde, denn ein negativer Befund beweist absolut nichts. Dies gilt sowohl in bezug auf das Nichtvorhandensein eines Bakteriums in einem pathologischen Produkte — es kann ein Bacillus in kleiner Menge vorhanden sein und eine Einwirkung auf den Patienten haben, trotzdem er in Originalausstrichen nicht gesehen und bei der Kultur nicht gezüchtet wird. Dies gilt aber auch in bezug auf das Nichtvorhandensein von einzelnen Eigenschaften eines Bacillus, z. B. eine Toxinproduktion. Vorsicht ist besonders dann geboten, wenn der Bacillus nicht in Reinkultur vorkommt. Es ist dann sehr gut möglich, daß nicht der wirkliche Schädling, sondern nur der leichter sichtbare und leichter züchtbare als derjenige angesehen wird, welcher eine Schädigung hervorbringen soll. Ich erinnere an die wechselvolle Rolle, welche das leicht züchtbare Bacterium coli

in der Ätiologie der Peritonitis purulenta spielte. Während es früher als der Erreger desselben proklamiert wurde, trat es später in den Hintergrund gegenüber den schwerer züchtbaren Streptokokken. In neuester Zeit erst ist nachgewiesen, daß weitaus die am häufigsten vorkommenden Bakterien die schwer züchtbaren Anaeroben sind.

Man darf nun aber nur darum, weil wir sie jetzt züchten können, den Anaeroben nicht voreilig eine zu große Rolle zuschreiben.

Wenn nun auch das Vorhandensein einer Bakterienart nichts für die Pathogenese bedeutet, so weisen doch einige von mir festgestellten Tatsachen darauf hin, daß einzelne Anaerobier, sehr wahrscheinlich wenigstens, eine Stelle als ätiologischer Faktor bei gewissen Erkrankungen haben, welchen Tatsachen im Verein mit den gleichlautenden Angaben in der Literatur ein gewisser Wert nicht abgesprochen werden kann. Ich nenne hier vor allem die positive Agglutination beim Bacillus disciformans. Das Serum von zwei Patienten hatte einen Einfluß auf diese Bakterien, während die Kontrollen jedesmal negativ waren. Eine gewisse Bedeutung hat auch der Fall Tr., insofern bei ihm in dem bei der ersten Punktion gewonnenen Eiter nur ein Anaerobier gefunden wurde, bei späteren Untersuchungen aber eine ganze Bakterienflora. So viel ist jedenfalls sicher, daß nicht die bei der Sektion gefundenen, leicht züchtbaren Kokken und anderen Aerobier die Ursache der Abscesse gewesen sein können, da diese ja bei der ersten Kultur dem Nachweise nicht entgangen sein würden.

Es kann also bis jetzt noch sehr wenig ausgesagt werden über die Rolle, welche jeder einzelne der bis jetzt gefundenen anaeroben Bakterien in der Pathologie des Menschen spielt. Aber es kann doch im allgemeinen die schon von den französischen Autoren ausgesprochene Ansicht unterstützt werden, daß nämlich die Anaeroben die Ursache der jauchigen Eiterungen sind. Ich möchte diese Ansicht unterstützen mit der Einschränkung, daß ich die Möglichkeit zugebe, daß auch nicht anaerobe Bakterien jauchige Eiterungen hervorrufen können. Anaerobe Bakterien sind doch fast stets von den verschiedensten Untersuchern in stinkenden Eiterungen gefunden worden und in nicht stinkenden vermißt worden, so daß dies nicht gut ein Zufall sein kann.

Dagegen muß die Frage, ob die Anaeroben allein in ein lebendes Gewebe eindringen und dort Zersetzung verursachen können, oder ob sie diese nur in schon verändertem Substrate hervorrufen, noch als nicht ganz entschieden angesehen werden.

Es ist nun sehr wahrscheinlich, daß anaerobe Bakterien für sich schon invasive Eigenschaften besitzen, doch ist meist eine Ansiedelung derselben in schon verändertem Gewebe anzunehmen, sei es, daß eine Nekrose durch eine Kreislaufstörung (Embolie oder Thrombose) oder



durch ein anderes Bakterium (sehr häufig der Tuberkelbacillus) schon vorhanden ist. Jedenfalls aber braucht die Veränderung nicht groß zu sein, um den Anaerobiern die Ansiedelung und Vermehrung zu ermöglichen.

Daß die Bacillen in Reinkultur die ihnen zugeschriebenen Eigenschaften bei Tieren meist nicht zeigen, braucht nicht dagegen zu sprechen, daß sie es im menschlichen Körper tun. Denn abgesehen davon, daß Tiere oft unempfänglich sind für menschenpathogene Bakterien, sind die Versuchsbedingungen im Körper meist ganz andere als die natürlichen Infektionsarten beim Menschen. Übrigens ist es auch mehreren Autoren gelungen, im Tierkörper ähnliche Erscheinungen wie beim Menschen hervorzurufen, allerdings meist mit sehr großen Dosen oder durch Zuhilfenahme aerober Bakterien.

Dagegen ist eine Toxinbildung dieser Bakterien im Gegensatz zu der geringen Infektivität auch bei unseren Bakterien wie auch bei den meisten anderen Autoren nachzuweisen, indem es meist, auch nach Injektion massiver Dosen, möglich ist, daß Tiere an Kachexie zugrunde gehen. Es ist daher auch nicht unwahrscheinlich, daß auch der beim Menschen gefundene rasche Zerfall mit einer sehr starken Bildung von Toxin zusammenhängt. Ebenso entstehen auch negativ chemotaktische Substanzen, welche sich darin äußern, daß die putriden Eiter meist dünn, manchmal sogar ganz serös erscheinen. Irgendwelche genaueren Angaben zu machen, scheint mir bei dem heutigen Stande dieser Forschung unmöglich. Die Beantwortung aller noch offenstehenden Fragen wird um so schwieriger, als die Anaeroben offenbar überall in der Natur vorkommen können. Daß dies nicht gegen die pathogene Natur eines Bakteriums zu sprechen braucht, kennen wir an dem Beispiel des Tetenusbacillus, welcher ja in der Gartenerde sehr verbreitet ist.

Zur Lösung dieser Fragen muß noch zahlreiches Material zusammengetragen werden. Jeder einzelne der vielen Bakterien muß genau studiert werden, dann erst kann im speziellen und im allgemeinen etwas Sicheres über das Wirken dieser Bakterien ausgesagt werden.

Zusammenfassung.

1. Die untersuchten anaeroben Bakterien sind nicht variabel, sondern haben eine große morphologische Konstanz wie die aeroben Bakterien.

Die bis jetzt gefundene Variabilität kommt wahrscheinlich von Verunreinigungen der Kulturen mit anderen ähnlichen anaeroben Bakterien her. Die Anaeroben wachsen gerne in Symbiose.

2. Die bisherigen Methoden genügen nicht, um sicher Reinkulturen darzustellen, und um sicher Verunreinigungen zu erkennen.

a) Die Methode der hohen Schicht ist ungenügend, um mit Sicher-



heit Reinkulturen aus Bakteriengemischen herzustellen, da die mikroskopische Kontrolle zu wenig anwendbar ist, und da die Zahl der isoliert stehenden Kolonien, welche weiter geimpft werden können, eine zu kleine ist. Sie eignet sich sehr gut ihrer Einfachheit halber als Vorkultur.

b) Die Plattenverfahren sind bis jetzt zu kompliziert, als daß sie in großem Maße angewendet werden könnten, und das Wachstum der Anaerobier ist nicht genügend kräftig.

3. Es wird eine Methode angewendet, welche gestattet, auf relativ einfache Art eine größere Anzahl von Serien in Platten anzulegen. Ein Zusatz von Riba oder Erepton zum Nährboden und das Weglassen des Kochsalzes hat zur Folge, daß nicht nur das Wachstum der Bakterien ein besseres ist, sondern auch, daß mehr Bakterien auskeimen. Eine Zwischenimpfung auf Ereptonbouillon gestattet oft leicht, Verunreinigungen zu erkennen.

4. Beschreibung von drei neuen anaeroben Bakterienarten: Bacillus disciformans, Bacillus annuliformans, Bacillus anaerobius diphthoides.

5. Bei allen untersuchten jauchigen Eiterungen (neun Empyeme, ein Leberabsceß, eine Bronchitis putrida) fanden sich Anaeroben.

Aus einem nicht stinkenden Eiter bei einer gonorrhöischen Kniegelenksentzündung konnten Anaeroben gezüchtet werden. Dieselben sind als Verunreinigung von der nicht desinfizierbaren, stark entzündeten Haut aus aufzufassen.

6. Die Angabe früherer Autoren bestätigt sich, daß anaerobe Bakterien die häufigste Ursache der fötiden Zersetzung des Eiters ist, daß der Eiter meist dünnflüssig ist und wenig erhaltene Leukocyten enthält (kein pus bonum et laudabile).

Die Wunden haben wenig Heilungstendenz, die Patienten zeigen einen sehr raschen Kräftezerfall, die Reaktionserscheinungen sind oft sehr gering.

7. Zur Therapie gerade der putriden Empyeme empfiehlt sich die Bülausche Heberdrainage mit nachfolgendem Absaugen.

8. Die positive Agglutination des Bacillus disciformans bei zwei Fällen von Empyem bei Vorhandensein desselben im Pleuraeiter beweist, daß dieser Bacillus eine Einwirkung auf den Körper hatte.

9. Es ist noch verfrüht, einzelnen der in Frage stehenden Bakterien eine bestimmte Rolle in der Ätiologie jauchiger Eiterungen zuzuschreiben.

Tabellen.

Zusammenstellung der bis jetzt beschriebenen anaeroben Bakterien.

Anmerkungen zu den Tabellen.

Da mir eine Klassifikation der anaeroben Bakterien bis jetzt unmöglich erscheint, habe ich dieselben in den Tabellen nach Autoren oder Autorengruppen



geordnet zusammengestellt. Zu den einzelnen Kolonnen ist folgendes zu bemerken:

Kolonne 4:
Die Größe (Dicke und Länge) der Bakterien ist in μ angegeben; wo Angaben vorliegen, sind auch die Variationsbreiten angeführt. Wenn die Größe nicht in μ angegeben werden konnte, so wurde ein gut bekanntes Bakterium zum Vergleich hingesetzt.

Kolonne 5:
+ = färbt sich nach Gram.
− = färbt sich nicht nach Gram.
± = unsicher nach Gram färbbar oder nach verschiedenen Autoren verschieden färbbar.
Kult. = Kultur.

Kolonne 6:
+ = bildet Sporen.
− = bildet keine Sporen.
−+ = bildet langsam Sporen.
endst. = bildet endständige Sporen.
mitst. = bildet mittelständige Sporen.

Kolonne 7:
+ = bildet Kapseln.
− = bildet keine Kapseln.

Kolonne 8:
W. = Wachstum beobachtet bei.
Zt. = Zimmertemperatur.
Kol. = Kolonie.
Oberfl. = Oberflächenkolonie.
Tief. = Tiefenkolonie.
(Wo keine Angaben vorliegen, bezieht sich die Anmerkung auf Tiefenkolonien. Größenangaben beziehen sich auf einzelstehende Kolonien, ebenso Formangaben).

Kolonne 9:
+ = Gasbildung wurde beobachtet.
− = Gasbildung wurde nicht beobachtet.
(Gasbildung in Traubenzucker- oder Milchzuckeragar, wo größere Untersuchungen vorliegen, s. auch Kolonne 14).

Kolonne 10:
+ = Gelatine wird verflüssigt.
− = Gelatine wird nicht verflüssigt.
|− = Gelatine wird langsam verflüssigt.
OW. = kein Wachstum zu sehen.

Kolonne 11:
+ = Die Milch gerinnt.
− = Die Milch gerinnt nicht.
G+ = Die Milch gerinnt.
G− = Die Milch gerinnt nicht.
P+ = Das Casein wird peptonisiert.
P− = Das Casein wird nicht peptonisiert.



Kolonne 12:

tr.	=	Die Bouillon wird getrübt.
Bs.	=	Es bildet sich ein Bodensatz.
kl.	=	ist klar (sc. die Bouillon über dem Bodensatz).
spät.	=	später, d. h. nach einigen Tagen.
Z. B.	=	Zuckerbouillon.

Kolonne 13:

+	=	der Bacillus ist beweglich.
−	=	der Bacillus ist nicht beweglich.
±	=	unsichere Beweglichkeit.
schw.	=	Der Bacillus ist schwach beweglich.
G+	=	Geißeln sind nachgewiesen.
G−	=	Geißeln sind nicht nachgewiesen.
endst.	=	endständige Geißeln.
		(Die Zahl bedeutet die Anzahl der Geißeln).

Kolonne 14:

Trz.	=	Traubenzucker.
Bu.	=	Bouillon.
Sac.	=	Saccharose.
Glu.	=	Glucose.
La.	=	Lactose.
fl.	=	wird verflüssigt.
Vg.	=	wird vergoren.
Ei	=	Eiweiß.

Kolonne 16:

+	=	Indol wird gebildet.
−	=	Indol wird nicht gebildet.
sp.	=	wird spurweise gebildet.

Kolonne 19:

Bezeichnet entweder die Erkrankungen des Menschen, bei welchen der Bacillus gefunden wurde, oder die Herkunft des Bakteriums (bei solchen Bakterien, welche sich in normalen Sekreten oder Exkreten fanden).

Kolonne 20:

Ka.	=	Kaninchen.
Me.	=	Meerschweinchen.
Ma.	=	weiße Maus.
Hu.	=	Hund.
Ta.	=	Taube.
Ra.	=	Ratte.
Kaz.	=	Katze.
+	=	Der Bacillus ist pathogen.
−	=	Der Bacillus ist nicht pathogen.
†	=	Das Tier stirbt.
ip.	=	Intraperitoneale Injektion.
iv.	=	intravenöse Injektion.
sub.	=	subcutane Injektion.
ipl.	=	Intrapleurale Injektion.
po.	=	per os.



Nr.	Name	Autor	Größe	Gram	Sporen	Kapsel	Wachstum, Temperatur Kolonien	Gas	Gelatine	Milch	Bouillon	Beweg.
1	B. botulinus	Van Ermengen	4—9 0,9—1,2	+	+ meist endst.	—	Gelatine: kokardenförmig	+	+	—	tr.	+ schw. 4—8 G
2	B. tetani		1,2—3,6 0,5	+	+ endst.	—		+	+	—	tr.	+
3	B. oedematis maligni (Vibrion septique)		1,6—4,0 0,6—0,8	—	+	—		+	+	—	tr.	+
4	B. Chauvoei (Charbon symptomatique)		1,6—3,6 0,6—0,8	+	+	—		+	+	G+ P—	tr.	+
5	B. phlegmones emphysematosae	Welch-Fraenkel		+	+	+	37° u. Zt.	+	—+			—
6	B. saccharobutyricus		3—5 0,6—1,0	+	+ meist endst.		W. 37° u. Zt. wetzsteinförmig mit Ausläufern	+	O. W.			+
7	B. des malignen Ödems II	Novy	2,5–5,0 0,8—0,9 ähnlich B. mal. Ödem	+	—		W. 24°—38°	+			tr. Bs.	—+
8	B. Ghon-Sachs	Ghon-Sachs	1—6 0,8	+	+ mitst. oder endst.	—	Oberfl. pneumoc.-ähnl. oder proteusart. Tief. distelblumenartig	+	—+	G+	tr. spät. kl. Bs.	+
9	B. Ghon-Mucha-Müller I	Ghon-Mucha-Müller	1,5 0,4 ähnl. Influenzabacillus	—	—		21° sehr langsam W. nur in Trz. ag.	—	—	G—+	Trz. Bu. tr. Bs.	—
10	B. Ghon-Mucha-Müller II	Ghon-Mucha-Müller	Kokken-Typhusbac.	— Kult. —+	—		W. 37°—21°	+	—	—	tr. Bs.	+
11	B. Ghon-Mucha-Müller III	Ghon-Mucha-Müller	Vibrionen	—	—			+—	—	G+		+
12	B. Ghon-Mucha-Müller IV	Ghon-Mucha-Müller	1,2—1,5 ähnlich 9	—	—			—	—	G+	tr. Bs.	—
13	Pseudotetanusbacillus	Tavel	5—7 0,5	±	+			+	—		tr. Bs. spät. klar	+ G. peritrich bis 12
14	Tetanusähnlicher Bacillus	Hitschman und Lindenthal	tetanusähnliche Stäbchen	+	+ endst.			—				G.—
15	Micrococcus fötidus	Veillon		+			22° kein W.	+? —	—		tr. spät. klar	—
16	Staphylococcus parvulus	Veillon et Zuber	kleiner als St. pyog. aureus	—			37° u. 22°	±	—		tr. Bs. spät. klar	—

Chemische Leistungen	Lackmus	Indol	Foetor		Pathogenität		Bemerkungen	Name	Nr.
			Eiter	Kult.	Mensch, Herkunft	Tier			
Trz. vergährt				Buttersäure	Schinken, atropinartige Vergiftung	p. o. M.e+ Ma.+ sub. Me.+ Ka.+ Ta.+ Affe+ Katze+		B. botulinus	1
		+—			Tetanus			B. tetani	2
		+—			malignes Ödem	Me.+ Ka.+	bildet im Tierkörper lange Fäden	B. oedematis maligni	3
		+—				Ka. refraktär		B. Chauvoei	4
Gas aus Zucker und Eiweiß				Buttersäure	Gasphlegmone	Me. Gasphlegmone, Ka. weniger pathogen	Schaumorgane, bildet im Tierkörper weniger lange Fäden als B. malignes Ödem	B. phlegmones emphysematosae	5
							bildet Granulose	B. saccharobutyricus	6
				Buttersäure		Me.+ Ka.+ Ma.+ Ra.+ Ta.+ Kaz.+	Fadenbildung	Novys B. des malignen Ödems	7
Serum nicht flüssig		—		—	Gasphlegmone	Me.+ Ma+ Ta.+ Ka.+ wenig pathogen	Ächte Verzweigungen, bildet aus Traubenzucker, Milch- und Buttersäure und Alkohol keine Granulose	B. Ghon-Sachs	8
					Otitis media Meningitis	Me—	Blähformen, Fäden bis 80 μ, Gehirn schwarz	B. Ghon-Mucha-Müller I	9
		+—	+		Cholesteatom Meningitis	Me. infiltrat, Ka.—	Blähformen, Gehirn schwarz, lange Lebensfähigkeit (12 Monate)	B. Ghon-Mucha-Müller- II	10
		—	+		Basalmeningitis	Me.— Ma.—	Blähformen, Gehirn schwarz, lange lebensfähig in Eis	B. Ghon-Mucha-Müller III	11
		—			Cholesteatom Meningitis	Ma.— Me.— Ka.—	Blähformen, Gehirn schwarz, lange lebensfähig (mit Ghon-Mucha-Müller I wahrscheinlich identisch)	B. Ghon-Mucha-Müller IV	12
				+	Perityphlitis à froid	Ma.— Me.— Ka.—	(s. a. Bac. III Rodella Köpfchenbac. v. Roux, B. cadav. sporog.)	Pseudotetanusbac. Tavel	13
					Gasphlegmone	Me.— Ka.— Ma—	empfindlicher gegen O. als andere Anaeroben (neben Bac. phlegmones emphysematosae gefunden)	tetanusähnliche Bac., Hitschman und Lindenthal	14
			stinkt	stinkt		Me.+	Monoc oder Diploc. oder kurze Ketten, Glieder verschieden groß (wahrscheinl. identisch mit Krönigschem Kokkus)	Micrococcos foetidus	15
			stinkt	stinkt		Me. Ka. Abscesse	6 W. lebensfähig, Diplokok. oder in Haufen	Staph. parvulus	16

Nr.	Name	Autor	Größe	Gram	Sporen	Kapsel	Wachstum, Temperatur Kolonien	Gas	Gelatine	Milch	Bouillon	Beweg.
17	Diplococcus reniformis	Cottet	ähnlich Gonokokken	—			37°	—	—		tr. spät. klar	
18	B. perfringeus	Veillon et Zuber	Milzbrand ähnlich	+	—	+ im Eiter		+	±		tr. Bs. spät. klar	—
19	B. ramosus	Veillon et Zuber	feines Stäbchen	+	—		nur 37°	±				—
20	B. fragilis	Veillon et Zuber	kleiner als 19	—			37° (u. 22°, aber nur in Agar.)	—	—			
21	B. serpens	Veillon et Zuber	ziemlich groß, abgerundete Enden	—			Kolon. mit Ausläufern 37—20°	±	+		tr. Bs.	+
22	B. furcosus	Veillon et Zuber	feines Stäbchen	—			nur 37°				tr. fein. Bs.	—
23	B. fusiformis	Veillon et Zuber	großes Stäbchen, spindelförmig	—	—		37° Zt.	±	—		stark tr.	—
24	B. funduliformis	Hallé	meist krummes Stäbchen, manchmal verzweigt	—			W. 37°	±	—		tr. Bs.	—
25	B. nebulosus	Hallé	feines Stäbchen	—			W. 37° distelblumenartiges, Kolon., manchmal sehr groß	—				—
26	B. caducus	Hallé		+								
27	Microkokkus	Rist	kleiner Kokkus	+			bildet Ring in der Kultur					
28	Spirillum nigrum	Rist	krumme Stäbchen (oder Z-Form	—			Kolonien werden schwarz	±	—			
29	B. radiiformis	Rist et Guillemot	kleiner dicker Bac.	—			37°—20°	±	+		tr. Bs.	±
30	Espèce A	Rist	Fadenförmiger Bac.					—	—			
31	Espèce B	Rist	großer Kokkus	+			37° und 22°	±	—		tr. Bs.	
32	Espèce C	Rist	kleiner Kokkobacillus									—

Chemische Leistungen	Lackmus	Indol	Foetor		Pathogenität		Bemerkungen	Name	Nr.
			Eiter	Kult.	Mensch, Herkunft	Tier			
			stinkt	+		Me. Absceß	3 Monate lebensfähig	Diplococcus reniformus	17
						Me. Gasphlegmone, Ka. weniger empf. (Gangrän)	muß oft überimpft werden, degener. Formen (identisch mit B. Welch-Fraenkel)	B. perfringeus	18
			stinkt	stinkt		Me.+ Kachexie Ka.+ Kachexie	manchmal kurze Ketten oder diphteriebac.-artig, Y-Formen, 1 Monat lebensfähig	B. ramosus	19
			stinkt	stinkt		Me.	Enden stärker brechend, besser färbbar, oft aufgeblasen, 25 Tage lebensfähig? (ähnlich Ghon-Mucha-Müller I)	B. fragilis	20
			stinkt	stinkt		Me. Absceß †	25 Tage lebensfähig	B. serpens	21
			stinkt	säuerlich		wenig pathogen	im Eiter oft Y-Formen, Kult. nur bacillenförmig, ziemlich lebensfähig	B. furcosus	22
			stinkt	stinkt		Me. } Abscesse Ka. } Heilung	schlecht färbbar mit Anilinfarben, 4—5 Tage lebensfähig	B. fusiformis	23
			fötid	fötid		Me. Absceß †	schlecht färbbar, degener. Formen, Enden oft besser färbbar, große runde Riesenformen (1/3 Leukozyt.), ähnl. B. thetoides	B. funduliformis	24
						Tiere Ödem, Gangrän	manchmal gebogen	B. nebulosus	25
							(wie Bac. nebulosus)	B. caducus	26
								Microkokkus (Rist)	27
				stinkt		wenig pathogen	Am Ende oder Mitte des Spir. schwarzer Punkt, lange lebensfähig (Guillemot: weniger stark gefärbte Kolonien)	Spirillum nigrum	28
				stinkt		Me.	Enden stärker gefärbt, auch diplokokkusförmig (wahrscheinlich identisch mit Bac. serpens)	B. radiiformis	29
				stinkt			unregelmäßig gefärbt	Esp. A Rist	30
						Ma. † Absceß Me. † Absceß		Esp. B Rist	31
							schlecht färbbar, bildet in der Kultur Fäden (ähnlich Bac. funduliformis)	Esp. C Rist	32

Nr.	Name	Autor	Größe	Gram	Sporen	Kapsel	Wachstum, Temperatur Kolonien	Gas	Gelatine	Milch	Bouillon	Beweg.
33	B. thétoides	Guillemot	großer ovoid. Bac.	—			W. nur 37°, Kol. bis 2—3 mm	±	—			—
34	Streptobacillus Espèce A	Guillemot	kürzer als ramosus								klar Bs.	
35	Espèce B	Cottet	Bac.	—			37°, Kolonien scharfrandig linsenförmig		—	—		—
36	Espèce C	Cottet	Streptobacillus, feines Stäbchen	+								—
37	Espèce D	Cottet		—								—
38	Coccobacillus praeacutus	Tissier		—			Wachstum, 37°—22°	+	—	—		
39	Coccobacillus oviformis	Tissier		+			linsenförmige Kol.	—	—	—		—
40	Diplococcus orbiculus	Tissier	groß	—			nur 37°, große linsenförmige Kol.	—	—			—
41	B. ventriosus	Tissier	kleiner B.	+	—			—	—	—		—
42	B. capillosus	Tissier	groß wie B. perfringens	—	—		nur bei 37° unregelm. Kol., strahlig	—	—	—		—
43	B. I	Rodella		+	+ mittelst endst.		isolierte Kol. bis erbsengroß (in Gelatine Watte ähnl. Kol.)	+	—	G± P+	Tr. spät. klar. Bs.	—
44	B. II	Rodella	kurzer Bac.	+	+ mittelst			+	—	—	wenig tr. Bs.	—
45	B. III	Rodella	4—7 μ Köpfchen Bac.	+	+ endst.		Agarstich umgekehrter Tannenbaum		—	—		—
46	B. IV	Rodella	dicke große Stäbchen	+				+	+	P+	Gas Bs.	—
47	B. V	Rodella	schmaler als 46	+				+	+	G+ P+		—
48	B. VI	Rodella		+			durchwachsen die Platten					—
49	B. VII	Rodella	4—8 2—3, kantig	+				—	—	—		
50	B. VIII	Rodella	feine Fäden, streptokokkenartig	+						—	klar an der Wand Kol.	—

Chemische Leistungen	Lackmus	Indol	Foetor Eiter	Foetor Kult.	Pathogenität Mensch, Herkunft	Pathogenität Tier	Bemerkungen	Name	Nr.
						Me. † Absceß	ungleich gefärbt, höchstens 18 T. überimpfbar (ähnlich Bac. funduliformis, aber keine Riesenformen	B. thétoides	33
							In der Mitte oft aufgetrieben In Bouillon lange Ketten	Streptobacillus Espèce A (Guillemot)	34
						Me. Absceß	oft zu Ketten bis 10 Glieder. In der Mitte etwas dicker. 6 Wochen überimpfbar	Espèce B. (Cottet)	35
							bis 15 Glieder. Stamm abgestorben vor der vollständigen Untersuchung	Espèce C. (Cottet)	36
							nicht rein kultiviert	Espèce D. (Cottet)	37
		—		—			Bac. „en navette", Blähformen, Ketten bis 10 Glieder	Coccobacillus praeacutus (Tissier)	38
	sauer	—				—	Diplokokkus — 6 Glieder. Nur 6 T. lebensfähig	Coccobac. oviformis (Tissier)	39
		—		—		—	(ähnlich D. renif. Cottet, Kulturen v. D. orbic. stinken nicht)	Diplococcus orbiculus (Tissier)	40
		—				—	starker, eckiger Bac. Blähformen bis zu langen Ketten	B. ventriosis (Tissier)	41
		—				—	lange Fäden aufgerollt wie Haarbüschel	B. capillosus (Tissier)	42
				+		Me. † Ma. † Ka. † } subc. Ödem Ka. ip. Nephritis	mit Jod keine Blaufärbung, manchmal Fadenbildung	B. I Rodella	43
							abgerundete Ecken	B. II Rodella	44
							(s. a. Pseudotetanusbacillus Tavel)	B. III Rodella	45
Serum nicht verflüssigt				Käse		in großen Dosen pathogen		B. IV Rodella	46
						Me. stinkendes Ödem Nephritis		B. V Rodella	47
						Me. Ma. } geringes Ödem leben	Bac. IV, V, VI sind einander ähnliche Bact.	B. VI Rodella	48
Serum nicht verflüssigt								B. VII Rodella	49
						—		B. VIII Rodella	50



Nr.	Name	Autor	Größe	Gram	Sporen	Kapsel	Wachstum, Temperatur, Kolonien	Gas	Gelatine	Milch	Bouillon	Beweg.
51	B. II Köpfchenbacillus	Roux	2—3 θ,8	±	+ endst.		Gel. strahlige Kol. W. 37—20°	+	+		Tr. Bs.	
52	B. enteritidis sporogenes	Klein	1,6—4,8 0,8	+	+ mitst. endst.			+	+	G+		+ endst. Geisseln
53	B. cadaveris sporogenes	Klein	2—4	+	+ endst.		W. 37 u. 20°	+	+	G+ P+		+ Geisseln
54	Bacillus filamenteux	Monier		+								
55	B. oedem. mal. I	Silberschmidt	milzbrandähnlich	+	+ Trommelschläger		Gel. stechapfelartig	+	+	G+ P+	tr. Bs.	+
56	B. oedem. mal. III	Silberschmidt	langer dicker Bac.	+	+			+	+	G+ P+		—
57	B. oedem. mal. IV	Silberschmidt	milzbrandartig	—	+ meist endst.			+	+	—		—
58	B. oedem. mal. V	Silberschmidt	kurzer Bac.	±	+							—
59	Streptokokkus	Silberschmidt		+					—	—		
60	B. phlegmones emphysematosae	Wicklein	ähnl. Bac. oed. mal.		+		37°—18°	+	+	—	tr. Gas später klar	+
61	Streptokokkus Krönig	Krönig		+			40°—28°					
62	Streptokokkus Krönig	Menge u. Krönig	wie Strept. pyog.	+			nur 37°	—				
63	Bac. Krönig	Menge u. Krönig	feines Stäbchen	+			37° Zt.					—
64	Diplokokken Krönig	Menge u. Krönig					37°	—				
65	Kokkus Krönig	Menge und Krönig	dicke Kokken	±			37° Zt.	+				
66	B. necroseos		bis 100 μ 0,75—1,5	-			30°—40° Serum-Agar Kol. 2—3 mm linsenförmig	+			B+ Serum klar Bs.	— keine Geisseln
67	B. des Bradsot		2—6 1		+ endst.		37° Zt.	+		G+ P—		+ —20 Geisseln

Chemische Leistungen	Lackmus	Indol	Fötor: Eiter	Fötor: Kult.	Pathogenität: Mensch, Herkunft	Pathogenität: Tier	Bemerkungen	Name	Nr.
				stinkt		Ma. — Ka. —	bildet Fäden, Gehirn manchmal geschwärzt (wahrscheinlich ident. mit Pseudotet. bac. Tavel)	B. II Roux	51
				Butter Säure	Diarrhoe	Me. † Gangrän	Stäbchen mit abgerundeten Ecken wurde auch in der Milch, welche die Epidemie verursachte, gezüchtet	B. euteritidis sporogenes (Klein)	52
						Me. —	bildet Fäden, Trommelschlägelform s. a. Pseudotetanus Bac. Tavel und Bac. spinosus Lüderitz	B. cadaveris sporogenes (Klein)	53
							lange Fäden, unvollständig untersucht	B. filamenteux	54
				stinkt	Ödem, Gasgangrän	Me. Ödem † Ma. Abscess-Heilung		B. malign. oedem. Silberschmidt I	55
					Ödem, Gasgangrän	Ka. — Me. —	Sporen verursachen keine Schwellung des Stäbchens	Silberschmidt III	56
					malign. Ödem	—		Silberschmidt IV	57
				stinkt		Me. —	oft gewunden	Silberschmidt V	58
				stinkt		Me. — Ma. —		Streptokokkus Silberschmidt	59
Serum flüssig				ranzige Butter		Me. mal. Ödem † Ma ± Pferd, Rind, Schaf, Ka., Hu., Kaz., Ra —	3 Fälle, angeblich gleicher Bac. (Eigenschaften kombiniert I—III), bildet Fäden	B. phlegmones emphysematosae (Wicklein)	60
					Uterus, Vagina usw.	Ka. —	12—20 Glieder, nicht streng an, in Trz.-Ag. auch aer.	Streptokokkus Krönig	61
					Uterus, Vagina usw.			Streptokokkus Krönig	62
					Uterus, Vagina usw.	Ka. — Me. —		Bac. Krönig	63
					Uterus, Vagina usw.	Ka. — Me. —		Diplokokkus Krönig	64
					Uterus Vagina usw.	—		Kokkus Krönig	65
		+		stinkt nach Käse		Kälberdiphterie Necrose bei Haustieren und wildlebenden Tieren. Ka. Necrose Me. refractär	Verzweigungen? In den Bac. vacuolenartige Einschlüsse	Bac. necroseos	66
	Säuerung					Schaf hämorrhagische Entzündung des Labmagens	selten Fadenbild. verwandt mit Rauschbrand u. B. oed. mal. Me. † Ta. † Ma. und Ka. wenig empfindlich	Bac. des Bradsot	67

Nr.	Name	Autor	Größe	Gram	Sporen	Kapsel	Wachstum, Temperatur, Kolonien	Gas	Gelatine	Milch	Bouillon	Beweg.
68	Streptothrix	Kurt Meyer		+			nur in Ascites Trz. Ag. Kol. 1 mm	—			Ascites Trz. Bu. tr. Bs.	
69	B. fusiformis	Lewkowicz					Pferdeser. Agar und Trz.					
70	B. rubellus	Okada	ähnl. Bac. oed. mal.	+	+ meist endst.	+?	Kol. rot.		+		tr. rot	+ endst. Geisseln
71	Bac. Ruß	Ruß	ähnlich Influenzabac.	—			W. nur Trz. Agar 37°					— keine Geisseln
72	Bac. Niosi	Niosi	1—1,5 0,8—1,2	+ Eiter- ± Kultur	—	—	Zt. 37° nicht in Trz. Gelat. Kol. Agarmaulbeerf. linsenf.	±	—	G+ P—	schw. tr. Bs.	— keine Geisseln
73	Coccobacterium mucosum anaerobicum	Klinger	0,4 6—1	—		+ im Eiter	37° Kol. linsenförmig bis 4 mm	+	+	erstarrt nicht mehr in der Kälte	G+ P+	trüb Bs.
74	Bacterium fusiforme	Klinger	5—7				37° Serumzusatz nötig	—				
75	Anaerobe I	Sanfelice					Gel. kleine Sterne	+				+ (wenig)
76	Anaerobe II	Sanfelice			+ endst.		20° und 37° Gel. Kulturen wie Baum	+?				+
77	Anaerobe III	Sanfelice	kurze Bac.		+ endst.		scharfrandige Kol.		—			+ wenig
78	Anaerobe IV Clostridium solidum	Sanfelice	große Bac.		+ endst.			+	—	G+		+
79	Anaerobe V	Sanfelice	Bac.		+ mittelst endst.			+	+	G+		+
80	Anaerobe VI	Sanfelice	Bac.		+ endst.			—	+	G+		+
81	Anaerobe VII	Sanfelice	Bac.		+ endst.		Kol. mit Fortsätzen	+?	+			+
82	Anaerobe VIII	Sanfelice			+ endst.		unregelmäßige Kolonien		+			+ wenig
83	Anaerobe IX	Sanfelice	Tet. ähnl.		+ endst.							+ wenig

Chemische Leistungen	Lackmus	Indol	Fötor		Pathogenität		Bemerkungen	Name	Nr.
			Eiter	Kult.	Mensch, Herkunft	Tier			
			stinkt	—	Empyem		14 Tage übertragbar, Verzweigungen	Streptothrix	68
						toxisch für Me. Ma. Ka. keine Infektion		B. fusiformis (Lewkovicz)	69
						—	Bildet roten Farbstoff, Sporen treiben Bac. auf	B. rubellus	70
					periproctischer Absceß Saprophyt		Neben den Stäben waren Streptokokken im Eiter	B. Ruß	71
		—	stinkt faulig	stinkt faulig	Pleuritis foetida	Me. i. p. wenig path. Ka. i. p. † Toxin Ka. subc. — Me. subc. —	Vitalität 12—14 Tage	B. Niosi	72
		+	+		Bronchiectasie Hornabsceß	Ka. Me. Ma. eitrig hämorrhag. Phlegmone	Blähformen, Glycogenanhäufung fadenziehend. Bei Serumzusatz zur Bouillon auch aerob. W.	Coccobacterium mucoscum anaerobicum	73
		+	+			nicht pathogen	Blähformen, Enden zugespitzt (ähnlich Ghon Mucha)	B. fusiforme	74
	Säure						Blähformen	Anaerobe I Sanfelice	75
				stinkt			gleicht Bac. polypiformis (Liborius)	Anaerobe II Sanfelice	76
				stinkt			ähnlich Bac. solidus Lüderitz	Anaerobe III Sanfelice	77
Stärke nicht in Zucker verwandelt								Anaerobe IV, Sanfelice. Clostridium solidum	78
Stärke nicht in Zucker verwandelt							ähnlich Clostrid. foetid (Liborius) und B. liquefac. parv. (Lüderitz)	Anaerobe V, Sanfelice	79
				stinkt			ähnlich liquefaciens magn. (Lüderitz)	Anaerobe VI, Sanfelice	80
							oft lange Fäden (ähnlich Bac. rad. Lüderitz, ident. Pseudo-oedem-b. Liborius)	Anaerobe VII, Sanfelice	81
							ähnlich Bac. spinosus (Lüderitz)	Anaerobe VIII, Sanfelice	82
							verhält sich in Milch usw. ähnlich wie Tet.-Bac., Pseudotetanusbac.	Anaerobe IX, Sanfelice	83

Nr.	Name	Autor	Größe	Gram	Sporen	Kapsel	Wachstum, Temperatur Kolonien	Gas	Gelatine	Milch	Bouillon	Beweg.
84	Bac. liquefaciens magnus	Lüderitz	3—6 0,8—1,1		+ oval mittelst endst.		Zt. Kol. in Agar verästelt	+	+			+
85	Bac. liquefaciens parvus	Lüderitz	2—5 0,5—0,7		?		20° gegen 0°, empfindlicher als 84	±	+			—
86	Bac. radiatus	Lüderitz	4—7 0,8		+ mittelst endst.		22° strahliges W. der Kolonien	+	+			+
87	Bac. solidus	Lüderitz	4,5 0,5		+?		Kol. watteartig	+	—		tr. Gas	+
88	Bac. spinosus	Lüderitz	1,5—8 0,6		+ meist endst.		Kol. stechapfelförmig	+	+			+
89	Bac. polypiformis	Liborius	1,0 schlanke Bac.		+		Gel. Kol. mit Ausläufern					+ gering
90	Pseudooedem-Bac.	Liborius	dicker als Bac. oed. mal.			?		+	+			
91	B. muscoides	Liborius							—			+ wenig
92	Staphylokokken	Grützner		+			nur 37° Mz. Agar u. Trz. Ag.	—			Bs.	
93	Bac. putrificus	Bienstock		+	+			Zukker nicht angegriffen		—		+
94	Bac. paraputrificus	Bienstock		+	+					+		
95	Streptobacillus gracilis	Guillemot, Rist Hallé		—			Kol. scheibenförmig					—
96	Diplocoque encapsulé	Guillemot, Hallé Rist (Rist)		+								
97	Bac. glutinosus	Guillemot, Hallé Rist (Guillemot et Hallé)	2—4 Diphtheriebacillenähnlich	?	Sporenart Einschluß keine Sporen		erst am 4. Tag stark verfilzt					—
98	Coccobacille (Veillon Morax)	Monier	ovoide kurze Stäbchen					—				
99	Bac. sporogenes coagulans	Debono		+	+				+	G+ P+		+

Chemische Leistungen	Lackmus	Indol	Fötor		Pathogenität		Bemerkungen	Name	Nr.
			Eiter	Kult.	Mensch, Herkunft	Tier			
				nach Käse	aus Gartenerde	Ma. — Me. —	Fäden bis 80 μ gerade oder gewunden. Serum verflüssigt s. Anaerobe VI, Sanfelice B. sporog. coagulans (Debono)	B. liquefaciens magnus	84
					aus Gartenerde	Ma. —	Auftreibungen der Bac., aber keine sichern Sporen. Keine Granulose (s. a. Anaeroben V, Sanfelice)	B. liquefaciens parvus	85
				nach altem Käse	aus Gartenerde	Ma. —	keine Granulose, Serum verflüssigt (s. a. Anaerobe VII, Sanfelice)	B. radiatus	86
				+	aus Gartenerde	Me. —	oft in Diplobacillenform, Serum nicht verflüssigt, keine Granulose (s. Anaerobe III, Sanfelice)	B. solidus	87
				+	aus Gartenerde	Me. — Ma. —	lange gegliederte Fäden, stärker anaerob als 84—87. Keine Granulosereaktion. Serum flüssig (s. Anaerobe VIII, Sanfelice)	B. spinosus	88
							bildet Fäden (s. Anaerobe I, Sanfelice)	B. polypiformis	89
				+		Ka: + Ma. —	(s. Anaerobe VII, Sanfelice)	Pseudoedembacillus	90
							(ähnlich Clostridium foetidum)	B. muscoides	91
					Sepsis, Empyem nach Abort	Ka ipl. —	Blut-Agar keine Hämolyse, gewöhnl. Agar, Stich kein W.	Staphylokokkus Grützner	92
Baut Eiweiß ab zu Thyrosin, Fettsäuren, Aminen			H_2S		Darminhalt	nicht pathogen	Trommelschlägerbac. wird agglutiniert durch Immun-Serum, agglutiniert auch Welch-Bac. und umgekehrt	B. putrificus Bienstock	93
					Darminhalt	nicht pathogen		B. paraputrificus	94
						—	lange Filamente, aus einzelnen quadratischen Elementen	Streptobacillus gracilis	95
							ähnlich Pneumokokken, aber rund	Diplocoque encapsulé	96
					Gangrän vom Stich aus nach Pleurapunktion	Me. — u. Ka. —	wenig färbbare Aufblasungen, sehr geringe Vitalität	Bac. glutinosus	97
				fötid		Me. Absceß	Auftreibungen, keine Sporen	Coccobacille Veillon Morax	98
					Normaler Darminhalt, Mensch		ähnliche Tissier bifermentans sporogenes Bac. magn. liqueface Clostrid. foetid.	B. sporogenes coagulans	99

Nr.	Name	Autor	Größe	Gram	Sporen	Kapsel	Wachstum, Temperatur, Kolonien	Gas	Gelatine	Milch	Bouillon	Beweg.
100	Bac. putrificus, ovalaris	Debono	6—8, 2—4	+	+ endst.		37° und 22°	wenig	+			+
101	Bac. fissus	Debono		+	+ mittelst endst.		37° und 22°	wenig		G+		+
102	Bac. anaerob. alcaligenes	Debono		+	+ endst.		37° und 22°	wenig		G+		—
103	Bac. tortuosus	Debono	Diphtheriebacillus ähnl.	+	—		37° und 22°	wenig		G—	trüb	
104	Bac. regularis filiformis	Debono	4,0 0,5—0,8		+ rund meist 1—2		37—22°, Wachstum bis fast zur Oberfl. in hohen Schichten	wenig	—	G—		
105	Bac. Bang	Bang	kleine Kokkobac., oft Polfärbung	—	—		Oberfl. tautropfenartig, grünlicher Reflex, Tiefe kompakt, rundlich, Wachstum auch b. Zt. Bu. auch aer. Wachstum	k. Gas, Trz., Sac., Maltose, Laevulose, Mannit		—		—
106	Coccobac. gazogenes minutissimus	Jakobson		—	—		schwach anaerob, W. nicht bei 22°	+	kein W.	—		—
107	B. intestinalis tuberculiformis	Jakobson	ähnl. Tbb.	+			fast nur anaerob, Kolonien bis 4 mm groß			kein W.	tr., später Depot auch aer. W.	
108	Pseudo enterocoque	Jakobson	Diplokokkus od. Kokkus	+					— spärliches W.			
109	Pseudo coli anaerobie	Jungano	Kokkobac.-Bac.	—	subterminal	im Tierkörper	W. 37° und 22° runde Kolonien	–	kein W.		tr. Bs.	—
110	B. parvus liquefaciens	Jungano	polymorph. Bac.	+			kleine runde regelm. Kolonien nach 48 Std. W. nur 37°		+	+	tr.	
111	B. sporogenes non liquefaciens anaerobie	Jungano	Dipth.-Bac. ähnl.	+	+ ovoid		W. 37° und 22°	+	—	+		+
112	Staphylocoque anaerobie	Jungano		+			W. 2—3 T. 37° und 22°, große cuboide Kol.		+		tr., später klar, Depot	
113	Bac. neigeux	Jungano	Größe perfringens, Form perfringens	+	–		ältere Kolonien wie Schneeflocken W. 37° und 22°	–	kein W.		tr., später klar, Depot	—

Chemische Leistungen	Lackmus	Indol	Fötor		Pathogenität		Bemerkungen	Name	Nr.
			Eiter	Kult.	Mensch, Herkunft	Tier			
Eiweiß flüssig		—			Normaler Darminhalt, Mensch		ähnlich putrific. Bienstock (p. B. hat runde Sporen)	B. putrificus ovalaris	100
Eiweiß nicht flüssig		—			Normaler Darminhalt, Mensch			B. fissus	101
		+		faul	Normaler Darminhalt, Mensch		(ähnlich Rodella III)	B. anaerobit. alcaligenes	102
					Normaler Darminhalt, Mensch		zuweilen lange Fäden, geringe Vitalität	B. tortuosus	103
Eiweiß nicht flüssig					Normaler Darminhalt Mensch			B. regularis filiformis	104
	sp. rot				Seuchenhafter Abort der Kühe	Me. und Ka. subc. ip. iv. kann Abort verursachen	ringförmiges Wachstum Vitalität in hoh. Sch. bis 2 Jahre	B. Bang	105
		—					ähnlich Staph. parvulus (Veillon), ähnl. Bac. anaer. perfoetans (Tissier)	Coccobac. minutissimus, gazogenes	106
							echte Verzweigungen zielfest. Ziemlich große Vitalität	B. intestinalis tuberculiformis	107
							geringe Vitalität	Pseudo entérocoque	108
		—				Me. † Septicämie Ka. †	in alten Kulturen Scheinfäden, Vitalität mehrere Monate. Im Tierversuch Kapseln ähnlich praeacutus (Tissier)	Pseudo coli anaerobie (Jungano)	109
Saccharose, Dextrin nicht vergoren						Me.	Auftreibungen, Vitalität mehrere Monate. Einziger kleiner Bac. der Gelatine verflüssigt ähnl. bifidus (Tissier)	Bac. parvus liquefaciens (Jungano)	110
Dextr., Glu., Sac. } vergoren		+				Ka. ip. — Me. ip. —	in Flüssigkeiten keine Sporen (ähnl. Rodella III u. Tet.)	B. sporogen. non liquef. anaerobie (Jungano)	111
						Me. + Ka. +	Vitalität einige Wochen (ähnl. Staph. foetidus)	Staphylocoque anaerobie (Jungano)	112
						Me. ip. u. Ratte ip. + Ka. —	Vitalität 3 Monate (ähnl. perfringens)	B. neigeux (Jungano)	113



Nr.	Name	Autor	Größe	Gram	Sporen	Kapsel	Wachstum, Temperatur, Kolonien	Gas	Gelatine	Milch	Bouillon	Beweg.
114	B. Albarrani	Jungano	1—2 3—4	— Pole stärker gefärbt	—	—	gelbliche Kol. scharfrandig W. 37° und 22°	—	—		tr.	
115	Streptococcus anaerobius micros	Lewkovicz	sehr fein	+			W. 37° Kol. bis 7 mm	—		—	Z. B. tr. Depot	—
116	Streptococcus putridus	Schottmüller	oft platt	+			W. nur 37°, Oberfl. Kolonien ähnlich Streptokokken, porzellanartige Kol. keine Hämolyse					
117	Bac. tenius spatuliformis	Distaso		+			durchsichtige Kol.	wenig	+	G+ P+		+
118	Bac. multiformis	Distaso		+			linsenförmige Kol.	viel	+	G+ P+		+
119	Bac. sporogenes regularis	Distaso	ziemlich langer Bac.	+	klein		maulbeerartige Kol.	—				+
120	Bac. sporogenes saccharolyticus	Distaso	kurzer Bac.	+	groß		linsenförmige Kol.	wenig		G+ P+		+
121	Bac. sporogenes zoogleicus	Distaso	ziemlich lange Ketten	+	+ in Ag h. Sch.		scheibenförmig opak.	—		G+ P+		+
122	Bac. putridus filamentosus	Distaso	grober Bac. und Fäden	+	+		Kol. wie Watte	selten	+	G+ P±		+
123	Bac. putridus coagulans	Distaso	Form wie putrific. Bienstock		+					nicht angegriffen		
124	Streptothrix	Neschczadimenko	Diphtherieartig 1,5—1,0 dick 60 μ lang				W. 37° gelbliche Kol.					
125	Kokkobacillus	M. Heyde	kleine Diplobac.	—	—		linsenförmig, weiß-gelbliche Kol. Zt. O. W. oberfl. durchsichtige Scheiben	+	—	G— P—		
126	Kokkobacillus II	M. Heyde	kleine Diplobac.	—	—		linsenförmige Kol. eingeschnittener Rand Zt. O. W.	+	—	G—	Bs.	

Chemische Leistungen	Lackmus	Indol	Fötor Eiter	Fötor Kult.	Pathogenität Mensch, Herkunft	Pathogenität Tier	Bemerkungen	Name	Nr.
						Me. Absceß Ka.—	Vitalität 15 T.	B. Albarrani (Jungano)	114
				—		Ka. subc. Absceß Ma. Me.—	bildet Involutionsformen, größere Kokken, ältere Kulturen, oft Bac. Vitalität 2—3 W.	Streptococcus anaerob. micros	115
Blutkultur Gasbildung				H_2S	Spesis: Blut Parametritis usw.		in alten Kulturen auch Stäbchen	Streptococcus putridus	116
Glucose angegriffen, Saccha. nicht angegriffen, Lactose nicht angegriffen		+			Stuhl, Hund			B. tenius spatuliformis	117
Glucose angegriffen, Lactose angegriffen, Sacchar nicht		Sp.			Stuhl, Hund		Vitalität 12 Tage	B. multiformis	118
		Sp.			Stuhl, Mensch			B. sporogenes regularis	119
Glucose angegriffen, Lactose wenig angegriffen, Saccharose wenig angegriffen		+						B. sporogenes saccharolyticus	120
					Stuhl		ähnl. bifermentans sporogenes Tissier	B. sporogenes zoogleicus	121
Glucose langsam vergärt, Laktose unverändert, Sacchar. unverändert		±						B. putridus filamentosus	122
					Intestinum, Gartenerde		ähnl. Rodella III	B. putridus coagulans	123
					Geschwulst	Ka. Me. Ma.—	echte Dichotomie, Vitalität gering, ähnl. Aktinomyces (Wolff Israel)	Streptothrix, Neschczadimenko	124
		—			Epiphysenlösung	Ka.+ Kachexie intra artic. Absceß, Me.— Ma.—	Vitalität 8—14 Tage, bildet Milch- und Buttersäure, Essigsäure, Alkohol, Serum von Pat. agglut. d. Bac. identisch mit funduliformis Hallé	Kokkobacillus M. Heyde	125
verflüssigt, Serum		+			Gasphlegmone	Ka.— Me.—	Vitalität 8 T.	Kokkobacillus M. Heyde II	126

Nr.	Name	Autor	Größe	Gram	Sporen	Kapsel	Wachstum, Temperatur, Kolonien	Gas	Gelatine	Milch	Bouillon	Beweg.
127	Bac. ramosoides	Runeberg	Di-bac. ähnlich 2.5–1,5 0,4—0,6	+			linsenförmig, Rand zerfetzt — maulbeerförmig, Oberfl. 1 mm weiß, Zt. O. W.	wenig +	±	G+	klar Bs.	schw. +
128	Bac. anaerobicus alcaligenes	Runeberg	0,8—1,5 0,3—0,4	+(—)			scheibenförmig, 2 mm Oberfl. hellbraun 25° bis 41°	—	—	G—	tr. Bs.	
129	Bact. halosepticum	Wyß	0,7—1,0, 0,5 etwas zugespitzt	+	—		morulaartig braun, glänzender Hof	+		O W	klar Bs.	
130	B. disciformans	Massini	1,0—0,5 0,7—0,3	±	—	—	nur 37° linsenförmig	—	O W	G+ P—	kl. Bs.	—
131	B. annuliformans	Massini	kleiner als Influenzabac.	—	—	—	nur 37° nach 4 Tagen. Zerfaserte Kol.	—				—
132	B. anaerobius diphtheroides	Massini	wie Diphtheriebac.	+	—	—	nur 37° Kol. grobe Linsen. Oberfl. wie Di-bac.	—	O W	G+ P—	kl. Bs.	—
133	Staphyloccocus penanaerobius	Massini	wie Staph. aureus	—	—	—	nur 37° bei Serumzusatz auch aerob.	—	O W	G+ P—	kl. Bs.	—

Literaturverzeichnis.

1. Achalme, Pierre, Examen bacteriologique d'un cas de rheumatisme articulaire aigu mort de rheumatisme cérébral. (Note présentée par M. Troisier.) Compt. rend. Soc. de Biol. **43**, 651. 1891.
2. Albarron, J., et J. Cottet. Note sur le rôle des microbes anaérobies dans les infections urinaires. Troisième session de l'association française d'urologie. Paris 1898, S. 83.
3. Aloy, J., et E. Bardier, Les métaux alcalinaux-terreux et le magnésium exercent-ils une action favorisante sur la fermentation lactique. Compt. rend. Soc. de Biol. **54**, 849. 1902.
4. — — Action physiologique des métaux alcalinaux-terreux et du magnésium sur la marche de la fermentation lactique. Compt. rend. Soc. de Biol. **54**, 848. 1902.
5. Arloing, Un nouveau microbe gazeifere parasite de l'homme. Compt. rend. Soc. de Biol. **9**, 720. Paris 1887.
6. Barsiekow, Wiener klin. Rundschau 1901, H. 44.
7. Bienstock, Du Rôle des bacteries de l'intestin. Ann. de l'Inst. Past. **14**, 750. 1900.

Chemische Leistungen	Lackmus	Indol	Fötor		Pathogenität		Bemerkungen	Name	Nr.
			Eiter	Kult.	Mensch, Herkunft	Tier			
		±			Peritonitis	Ka.—(toxisch+) Me. (weniger toxisch+)	starker Polymorphismus, Auftreibungen, Diploform, lange Ketten, 1000 Bac. Vitalität 2—3 W., ähnlich Tissier bifidus	B. ramosoides Runeberg	127
bildet Alkali in Trz. — bu		—			Peritonitis	Ka.—(toxisch+) Me.— (wenig toxisch+)	In der Mitte oft aufgetrieben Vitalität 4—5 W.	B. anaerobicus alcaliqenes (Runeberg)	128
H_2S+		+			Osteomyelitis	Ka.+ (Absceß Osteomyelitis) Me.+ (Absceß) Ra.— Ma. —	Vitalität 8 T.	B. halosepticum (Wyß)	129
		—		schw.	Fötide Eiterungen	Ka. i. v. Absceß Me. subc. Infiltrat. † Kachexie	wird d. Serum v. Pat. agglut. Vitalität 14 T.	B. disciformans Massini	130
					Tbc. Kaverne	Ma. †	wächst als Ring nur in Trz.-Ribaag. Vital 4—5 T.	B. annuliformans	131
		—		+	Fötide Pleurit	Me. subc. Infiltr.	Vitalität 2 Mon.	B. anaerobius diphtheroides	132
		—			Fötide Eiterungen	Me.—	Vitalität 1—2 Mon.	Staph. penanaerobius	133

8. Bienstock, Bacillus putrificus. Annales de l'Instit. Pasteur. **20**, 407. 1906.
9. — Berthold, Über die Bakterien der Fäces. Zeitschr. f. klin. Med. 8, 1. 1884.
10. Besson, A., Contribution à l'étude du vibrion septique. Ann. de l'Institut Pasteur **9**, 179. 1895.
11. Blücher, Hans, Eine Methode zur Plattenkultur anaerober Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. **8**, 499. 1890.
12. Botkin, S., Über einen Bacillus butyricus. Zeitschr. f. Hyg. **11**, 421. 1892.
13. Brissaud, Charcot Bouchard, Traité de médicine. Masson Paris. T. IV. 1893, S. 1059.
14. Brabec, Alois, Über malignes Ödem. Wiener klin. Rundschau **14**, Heft 8, S. 145. 1900.
15. Bremer, Malignant oedema and fat embolism. Amer. Journ. of the med. sciences **95**, 594. 1888.
16. Brieger und Ehrlich, Berliner klin. Wochenschr. 1888.
17. Buchner, Hans, Eine neue Methode zur Kultur anaerober Mikroorganismen. Zentr. für Bakt. **4**, 149. 1888.
18. Burckhardt, Otto, Saprämie oder Bakteriämie. Archiv f. Gynäkol. **95**, Heft 3. 1912.

19. Chaillons, Deux cas d'infection traumatique etc. Annales d'Ocul. 1905.
20. Chauveau, A., et S. Arloing, Etude expérimentale sur la septicémie gangrèneuse. Bull. de l'acad. de méd. 2. Serie **13** I, 604, 715, 775. 1884.
21. Cotendy, Michel, Bouillon intestinal pour l'isolement et l'étude des anaérobies stricts et facultatifs de l'intestin. Comp. rend. Soc. de Biolog. 14. Dezember 1907, S. 649.
22. — Aperçus sur la morphologie de la flore intestinale de l'homme. Nombre respectiv des anaérobies et des facultatifs dans les selles. Compt. rend. Soc. de Biol. 24. Februar 1906, S. 415.
23. Cottet, Jules, Recherches bactériologiques sur les suppurations périurethrales. Thèse Paris 1899.
24. Courmont, Rôle des associations microbismes dans les pleurésies putrides, 4. Congr. franç. de méd. Montpellier 1898.
25. Davids, H., Malignes Ödem. Ergebnisse der allg. Pathologie. Lubarsch Ostertag. **6** J. 1899.
26. Debono, P., On some anaerobical bacteria of the normal humain intestine. Centr. f. Bakt. Abt. I. Orig. **62**, 229. 1912.
27. Dennstedt und Hassler, Ber. der Deutsch. chem. Ges. 41. Jahrg., Nr. 13, S. 2778.
28. Dieulafoy, Les pleurésies ozéneuses; pleurésies, fétides, putrides, gangréneuses. Semaine medicale, 20, 375. 1900.
29. Distaso, Arcangelo, Sur les microbes proteolytiques de la flore intestinale de l'homme et des animaux. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. **59**, 97.
30. Doederlein, Die Scheidensekretuntersuchungen. Centralbl. f. Gyn. **18**, 10. 1894.
31. Dreuw, Vereinfachtes anaerobes Plattenverfahren. Centr. f. Bakt. Abt. I. Orig. **36**, 748. 1904.
32. Duenschmann, Hermann, Etude experimentale sur le charbon symptomatique et ses relations avec l'oedème malin. Ann. de l'Inst. Pasteur **8**, 403. 1894.
33. Dunham, E. K., Observations to determine the motility of the bacillus aerogenes capsulatus under anaerobic conditions. Johns Hopkins Hospital Bulletin **8**, 75. April 1897.
34. Dunham, Edward, Report of five cases of infection by the Bacillus aerogenes capsulatus. (Welch.) Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 8, S. 68. 1897.
35. Ermengem, E. van, Über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. Zeitschr. f. Hyg. **36**, 1. 1897.
36. Ernst, Über Nekrosen und den Nekrosebacillus (Streptothrix necrophora). Diss. Bern 1902.
37. Ernst, Paul, Über einen gasbildenden Anaeroben im menschlichen Körper und seine Beziehung zur Schaumleber. Archiv f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. von Virchow **133**, 308. 1893.
38. Esmarch, E., Über eine Modifikation des Kochschen Plattenverfahrens zur Isolierung und zum quantitativen Nachweis von Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg. **1**, 293. 1886.
39. Finley, Philad. monthly med. Journ. 1899, S. 569.
40. Flügge, C., Die Aufgaben und Leistungen der Milchsterilisierung gegenüber den Darmkrankheiten der Säuglinge. Zeitschr. f. Hyg. **17**, 272. 1894.
41. Fraenkel, Eugen, Über Gasphlegmone, Schaumorgane und deren Erreger. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **40**, 73. 1902.
42. — Über die Ätiologie der Gasphlegmonen (Phlegmone emphysematosa). Centr. f. Bakt. u. Parasitenk. **13**, 13. Januarheft 1893.



43. Freudenreich, von, Bemerkungen zu Dr. H. Weigmanns Mitteilung über den jetzigen Stand der bakteriolog. Forschung auf dem Gebiete des Käsereifungsprozesses. Centr. f. Bakt. Abt. II. 2, 316. 1896.
44. — Bakteriologische Untersuchungen über den Reifungsprozeß des Emmentalerkäses. Centr. f. Bakt. Abt. II. 1, 168, 230, 271, 342. 1895.
45. — Über den jetzigen Stand der bakteriologischen Forschung auf dem Gebiete des Käsereifungsprozesses. Centr. f. Bakt. Abt. II. 1,854. 1895.
46.— Ed. und G. Gfeller, Über das Vorkommen des Bac. oedematis maligni im Käse und die von demselben in der Milch hervorgebrachten Veränderungen. Landwirtschaftl. Jahrbuch der Schweiz 10, 136. 1896.
47. Friedrich, Hans, Zur Kenntnis der Saprämie und Bakteriämie bei fieberhaften Aborten. Archiv f. Gynäkol. 95, Heft 3. 1912.
48. — P. L., Zur bakteriellen Ätiologie und zur Behandlung der diffuden Peritonitis. Archiv f. klin. Chir. 68, 524. 1902.
49. Fuchs, Max, Ein anaerober Eiterungserreger. Inaug. Diss. Greifswald 1890.
50. Gaffky, Georg, Experimentell erzeugte Septicämie usw. Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte 1, 80. 1881.
51. Gaspari, Frederico de et Emil Savini. Centr. f. Bakt. Abt. I. Orig. 58, Heft 3, S. 239. 1911.
52. Ghon, Anton und Milan Sachs, Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. Zur Ätiologie des Gasbrandes. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. 36, 1 und 178. 1904.
53. — — Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. Zur Ätiologie des Gasbrandes. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. 34, Heft 4, S. 289, 398, 481, 609. 1903.
54. — und Viktor Mucha, Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. 39, Heft 5/6, S. 497, 641. 1905.
55. — — und R. Müller, Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. IV. Zur Ätiologie der akuten Meningitis. Centralbl. f. Bakt. usw. Abt. I. Orig. 41, Heft 1, S. 1, 145, 305, 401, 505, 606, 688. 1906.
56. Gilbert, A., und A. Lippmann, Le microbisme pancréatique normal. Compt. rend. Soc. de biol. Séance 30, Jan. 1904, S. 139.
57. — und A. Lippmann, Contribution à l'étude bactériologique des calculs biliaires. Role des microbes anaérobies. Compt. rend. Soc. de Biol. 61, 407. 1907.
58. — — Le microbisme biliaire normal. Compt. rend. soc. de Biol. 1903, S. 157.
59. — — Sur un cas de néphrite à microbes anaérobies. Compt. rend. Soc. de Biol. 62. 30. November 1907.
60. — — Note sur la bactériologie des ascites. Compt. rend. Soc. de Biol. 1906, S. 917.
61. — — Le microbisme salivaire normal. Compt. rend. Soc. de Biol. 27. Febr, 374. 1904.
62. — — Septicémie anaérobique au cour de la gangrène sénile. Soc. de Biol. 1906, S. 610.
63. — — Le microbisme normal de l'appendice. Compt. rend. Soc. de Biol. 575. 24. März 1906.
64. Goebel, Carl, Über den Bacillus der „Schaumorgane". Centralbl. f. allg. Pathologie und pathol. Anat. 6, 465—469. 1895.
65. Gould, H., A case of malignant oedema. Ann. of surg., Oktoberheft 1903.
68. Graßberger, R., Über Buttersäuregärung. III. Abh. A. Morphologie des Rauschbrandbacillus und Ödembacillus. Archiv f. Hyg. 48, 1.



69. Gruber, Eine Methode zur Kultur anaerobischer Bakterien nebst Bemerkungen zur Morphologie der Buttersäuregärung. Centr. f. Bakt. **1**, 367. 1887.

70. Grützner, Dr., Zwei in ätiologischer Hinsicht bemerkenswerte Fälle von Puerperalfieber. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1324.

71. Guillemot, Sur un cas de gangrène gazeuse due à un microbe anaérobie différent du vibrion septique. Compt. rend. Soc. de Biol. **50**, 1017. Nov. 1898.

72. — Recherches sur la gangrène pulmonaire. Thèse Paris 1899.

73. — Louis, Jean Hallé et Edouard Rist. Recherches bactériologiques et expérimentales sur les pleurésies putrides. Arch. d. méd. expérimentale **16**, 571. 1904.

66. Gouraud, Inféction puerpérale. Gangrène pulmonaire par microbes strictement anaérobies. Compt. rend. Soc. Biol. 1903, S. 1172. 17. Okt.

67. Gräf, Heinrich, und Wilhelm Wittneben, Zwei durch anaerobes Wachstum ausgezeichnete Streptokokken. Centr. f. Bakt. Abt. I. Orig. **44**, 97. 1907.

74. Haenig und Silberschmidt, Corresp. f. Schweiz. Ärzte 1900.

75. Hallé, Jean, Recherches sur la bactériologie du canal génital de la femme. (Etat normal et pathologique.) Thèse Paris 1898.

76. Hammerl, Hans, Ein Beitrag zur Züchtung der Anaeroben. Centr. f. Bakt. Abt. I. **30**, 658. 1901.

77. Harras, Zur Frage der aeroben Züchtung sogenannter obligat anaerober Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2237.

78. Hartmann, Fritz, Eine eigenartige postmortale Cystenbildung im Zentralnervensystem. Wiener klin. Wochenschr. Heft 42, S. 963. 1900.

79. Hesse, W., Ein neues Verfahren zur Züchtung anaerober Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. **11**, 237. 1892.

80. Heyde, M., Zur Kenntnis der Gasgangrän und über einen Fall von Hirnabsceß, ausschließlich bedingt durch anaerobe Bakterien. Bruns Beiträge z. klin. Chir. **61**, 50. 1908.

81. Heyde, M., Über Infektion mit anaeroben Bakterien. Ein Beitrag zur Kenntnis anaerober Staphylokokken und des Bacillus funduliformis. Bruns Beiträge z. klin. Chir. **68**, 642. 1910.

82. Hibler, E. von, Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben usw. Gustav Fischer. Jena 1908.

83. — Über die Differentialdiagnose der pathogenen Anaerobien. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, IX. Tagung Meran. 1905, S. 118.

84. Hitschmann, Fritz, und Otto Th. Lindenthal, Über die Gangräne foudroyente. Sitzungsbericht d. k. k. Akademie der Wissenschaften, mathemat.-naturwissensch. Klasse, Wien. **108**. Abt. III. 1899.

85. — — Ein weiterer Beitrag zur Pathologie und Ätiologie der Gangräne foudroyente. Wiener klin. Wochenschr., Heft 46, S. 1057. 1900.

86. Hoffmann, Beiträge zur Reinzüchtung der Spirochäte pallida. Zeitschr. f. Hyg. **68**, 27. 1911.

87. Houl, J., Malignes Ödem. Ergeb. d. allg. Path. usw. **1**. 1895.

88. Howard, W. F., Acute fibrino purulent cerebrospinal meningitis. Bull. of the John Hopkins Hospital **10**. 1899.

89. Jakobson, Grégoire, Contribution à l'étude de la flore normale des selles du nourrisson. Annales de l'Inst. Pasteur **22**, 300. 1908.

90. Jeannin, Cyrille, Etiologie et pathogénie des infections puerpérales putrides. (Recherches chimiques et bactériologiques.) Paris Thèse. 1902.



91. Jensen, Necrose bac. Kolle-Wassermann **2**, 693.
92. Jungano, Bacillus parvus liquefaciens (anaérobic.). Soc. de biol. **12**, 618. Dez. 1907.
93. — Sur la flore intestinale de la roussette; bacillus sporogenes non liquefaciens anaérobie. Soc. de Biol. **26**, 716. Dez. 1908.
94. — Michel, Le bacille neigeux. Soc. de Biologie S. 677. 20, April 1907.
95. — Sur un staphylocoque anaérobie. Soc. de Bilogie 707. 27. April 1907.
96. — Pseudo coli anaérobic. Compt. rend. soc. de biologie 475. Paris, 21. Nov. 1908.
97. — Sur un cas d'infection rénale d'origine sanguine due à certains microbes dont un anaérobie strict. Soc. de Biologie 12. Okt. 1907. II. S. 302.
98. — et A. Distaso, Les Anaerobies Masson. Paris 1910.
99. Kamen, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **35**.
100. Kindborg, Amy, Über Bakterienwachstum auf kalkhaltigen Nährböden. Berliner klin. Wochenschr. 1911, S. 1800.
101. Kisskalt, Zur pathogenetischen Bedeutung des Bacillus funduliformis. Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 1270.
102. Kitasato, S., Über das Wachstum der Rauschbrandbacillus in festen Nährsubstraten. Zeitschr. f. Hyg. **8**, 55. 1890.
103. — und Th. Weyl, Zur Kenntnis der Anaeroben. Zeitschr. f. Hyg. **8**, 41. 1890.
104. — Über den Rauschbrandbacillus und sein Kulturverfahren. Zeitschr. f. Hyg. 6, 111.
105. — und Th. Weyl, Zur Kenntnis der Anaeroben. Zeitschr. f. Hyg. **8**, 404, 1890
106. Kitt, Die Züchtung des Rauschbrandes bei Luftzutritt. Centralbl. f. Bakt. **18**, 168. 1895.
107. — Bakterienkunde und pathol. Mikroskopie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin. Wien 1903.
108. Klein, E., Über die Verbreitung des anaeroben virulenten Bacillus enteritidis sporogenes. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. **23**, 542. 1898.
109. — Über einen pathogenen anaeroben Darmbacillus. Bacillus enteritidis sporogenes. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. **18**, 737. 1895.
110. — Ein Beitrag zur Bakteriologie der Leichenverwesung. Centralbl. f. Bakt. **25**, 278. 1899.
111. — Ein neuer Bacillus des malignen Ödems. Centralbl. f. Bakt. **10**, 186. 1891.
112. Klinger, R., Untersuchungen über menschliche Aktinomykose. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **62**, 191.
113. — Über einen pathogenen Anaeroben aus menschlichem Eiter. Coccobacterium mucosum anaerobicum. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **62**, 186, Heft 3/4. 1912.
114. Koch. Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte **1**, 53.
115. Krönig, Über die Natur der Scheidenkeime, speziell über das Vorkommen anaerober Streptokokken im Scheidensekrete Schwangerer. Centralbl. f. Gynäkol. **19**, 409. 1895.
116. — Scheidensekretuntersuchungen bei 100 Schwangeren. Aseptik in der Geburtshilfe. Centralbl. f. Gynäkol. **18**, 3. 1894.
117. Kulka, W., Ein Beitrag zur Anaerobenzüchtung bei Sauerstoffabsorbtion. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **59**, 554. 1911.
118. Lanz et Tavel, Bacteriologie de l'appendicite. Revue de Chir. **30**, 43, 215. 1904.
119. Leclainche et Vallée, Etude comparée du vibrion septique et de la bactérie du charbon symptomatique. Ann. de l'Inst. Pasteur **14**, 590. 1900.
120. — — Recherches expérimentales sur le charbon symptomatique. Ann. de l'Inst. Pasteur **14**, 202. 1900.



121. Legros, G., Isolement et culture des anaérobies. Procédé de l'huile de vaseline. Compt. rend. Soc. de Biol. **54**, 1337. 1902.
122. Legrand, Hermann, und Edgar Axisa, Über Anaerobien im Eiter dysenterischer Leber -und Gehirnabscesse in Ägypten. Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 1959.
123. Lehmann und Neumann, Bakteriologie und bakteriologische Diagnostik. S. 493.
124. Levy, E., Über die Ätiologie der Pleuritis. Prager med. Wochenschr. 1895.
125. — Über den Pneumothorax ohne Perforation. Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie **35**, 335. 1895.
126. — Über einen Fall von Gasabsceß. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **32**, 248. 1891.
127. Lewkovicz, Xaver, Über die Reinkulturen des fusiformen Bacillus. Centralbl. f. Bakt. **41**, Heft 2, S. 154. 1906.
128. — Recherches sur la flore microbienne de la bouche des nourissons. Archives de méd. exper. **13**. 1901.
129. Liborius, Paul, Beiträge zur Kenntnis der Sauerstoffbedürfnisse der Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. **1**, 115. 1886.
130. Lindenthal, Th. Otto, Zur Ätiologie der sogenannten Kolpohyperplasia cystica. Wiener klin. Wochenschr. **3**, 3. 1897.
131. Lippmann et E. Foisy, De l'ostéomyélite à microbes anaérobies. Gaz. hebdom. de méd. et chir. Août 1903, S. 781.
132. Lüderitz, Carl, Zur Kenntnis der anaeroben Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. **5**, 141. 1888.
133. Marino, Methode pour isoler les Anaerobies. Annales de l'Inst. Pasteur 1904.
134. Macolm, Mason, Case of malignant oedema amputation at the thigh recovery. British med. Journal. 1899/I, S. 1273.
135. May, Richard, und Adolf Gebhardt, Über Pneumothorax durch gasbildende Bakterien. Deutsches Archiv f. klin. Med. **61**, 323. 1898.
136. Ménereul, Gangrène gazeuse produite par le vibrion septique. Ann. de l'Inst. Pasteur **9**, 529. 1895.
137. Menge, C., und B. Krönig, Bakteriologie des weiblichen Genitalkanales. Leipzig, Arthur Georgi, 1897.
138. Meyer, Kurt, Über eine anaerobe Streptothrixart. Centralbl. f. Bakt. **60**, Heft 1/2, S. 75. 1911.
139. Mikiforoff, Michael, Ein Beitrag zu den Kulturmethoden der Anaeroben. Zeitschr. f. Hyg. **8**, 489. 1890.
140. Monier, Leon, Contribution à l'étude pathogénique des infections dentaires. Thèse Paris 1904.
141. Monod, J., Association de microbes aérobies et anaérobies, gangrène du foie. Semaine médicale 1895, S. 224.
142. Mühlens, Reinzüchtung einer Spirochäte (Spirochäte pallida) aus einer syphilitischen Drüse. Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 1261.
143. Müller, Reiner, Zur Ätiologie der Geflügeldiphtherie. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **41**, 423, 515, 621. 1906.
144. Muscatello und Gangitano. Riforma medica. Agosto 1898.
145. Hertz, Centralbl. f. klin. Med. 1892.
146. Nicholls, Albert G., Notes on some cases of infection by the Bacillus aerogenes capsulatus. Brit. med. Journal 1897/II, S. 1844.
147. Nicolle, Charles, Sur un procédé très simple de culture des microbes anaérobies, application de la méthode. Comp. rend. Soc. de Biol. **54**, 1211. 1902.
148. Neschczadimenko, Centralbl. f. Bakt. **46**, 573. 1908.



149. Niosi, Francesco, Untersuchungen eines streng aeroben Bacillus, ausschließlichen Erregers einer eitrigen Pleuritis. Bakteriologische, experimentelle und histologische Untersuchungen. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **58**, Heft 3, S. 193. 1911.
150. Nogouchi, Hideyo, A method for the pure cultivation of pathogenic treponema pallidum. The journal of exper. med. **14**, 99. 1911.
151. Norris, Charles, A report on six cases in which the bacillus aerogenes capsulatus was isolatet. Americ. journ. of med. sciences **117**, 172. 1899.
152. Novy, Ein neuer aerober Bacillus des malignen Ödems. Zeitschr. f. Hyg. **17**, 209. 1894.
153. — F. G., Die Kultur anaerober Bakterien. Centralbl. f. Bakt. **14**, 581. 1893.
154. Nowak, Jules, Le bacille de Bang et sa Biologie. Ann. de l'Inst. Pasteur **22**, 541. 1908.
155. Okada, A. R., Über einen roten Farbstoff erzeugenden Bacillus aus Fußbodenstaub. Centralbl. f. Bakt. **11**, 1. 1892.
156. Ozaki, Y., Ein Beitrag zur Ätiologie des fötiden Eiters. Centralbl. f. Bakt. **61**, Heft 6, S. 442.
157. Passow, Charitéannalen **20**, 275.
158. Pasteur, Bulletin de l'academie de méd. Séance du 1. Février. 1881.
159. — Joubert et Chamberland. Bulletin de l'acad. de méd. **7**.
160. Perdrix, L., Sur les fermentations produites par un microbe anaerobie de l'eau. Ann. de l'Inst. Pasteur **5**, 287. Mai 1891.
161. Perrone, Contribution à l'étude de la Bactériologie de l'Appendicite. Ann. de l'Institut Pasteur **19**, 367. 1905.
162. Piana, G. P., et Galli - Valerio, Sur une variété du Bactérium Chauvoei. Ann. de l'Inst. Pasteur **9**, 258. 1895.
163. Preisz, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. **33**, Heft 3.
164. Quervain, de, Lungenchirurgie. 82. Versammlung des Ärztlichen Zentralvereins. Basel, 1. Juni 1912. Corr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1912, S. 905.
165. — Verhandlungen der Deutsch. Chir. Ges. Berlin 1912.
166. Rendu et Rist, Bull. et Mém. Soc. méd. d. Hop. de Paris 1899, S. 133.
167. Richet, Charles, Des doses accélérantes des sels de magnésium dans la fermentation lactique. Compt. rend. Soc. de Biol. **54**, 1436. 1902.
168. Rist, E., et J. Mouchotte, Note sur trois cas d'infection utérine après avortement. Compt. rend. Soc. de Biol. **54**, 303. 15. März 1902.
169. — et J. Mouchotte, Anaérobies pathogènes etc. Bull. de l'Inst. Pasteur **3**, 1.
170. — Note sur sept cas de salpingite suppurée examinés bactériologiquement. Comp. rend. Soc. de Biol. **54**, 305. 1902.
171. — Edouard, Neue Methoden und neue Ergebnisse im Gebiete der bakteriologischen Untersuchung gangräneuser und fötider Eiterungen. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. **30**, 287. 1901.
172. — Etudes bactériologiques sur les infections d'origine otiques. Thèse Paris 1898.
173. Rodella, A., Beitrag zur Frage der Bedeutung anaerober Bakterien bei Darmkrankheiten. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **34**, 14. 1903.
174. — Repartition des microbes dans l'intestin du nourisson. Ann. de l'Inst. Past. **19**, 404. 1905.
175. — Über die Bedeutung der im Säuglingsstuhle vorkommenden Mikroorganismen mit besonderer Berücksichtigung der anaeroben Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **41**, 466. 1902.
176. — Sur la différenciation du Bacillus putrificus (Bienstock) et des bacilles anaérobies tryptobutyriques (Achalme). Annales de l'Inst. Pasteur **19**, 804. 1905.



177. **Rodella, A.**, Über anaerobe Bakterien im normalen Säuglingsstuhl. Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankh. **39**, 201. 1902.
178. **Roger, H., und M. Garnier**, Infection anaérobique du sang dans l'occlusion expérimentale de l'intestin. Comp. rend. Soc. de Biol. 27. 7, Juli 1906.
179. **Rolly**, Über die Ursachen des scheinbar aeroben Wachstums von Anaerobien in flüssigen Medien. Münch. med. Wochenschr. 31, S. 1557. 1907.
180. **Rosenthal, Georges**, Procédé extemporané de culture des microbes aérobies en milieux liquides: les tubes cachetés. Comp. rend. Soc. de Biol. **54**, 1132. 1902.
181. **Roux, M.**, Sur la culture des microbes anaérobies. Ann. de l'Inst. Pasteur **1**, 49. 1887.
182. — **Louis**, Anaerobe Bakterien als Ursachen von Nekrose und Eiterung beim Rinde. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **39**, Heft 5, S. 531. 1905.
183. **Runeberg, Birger**, Studien über die bei peritonealen Infektionen appendiculären Ursprungs vorkommenden sauerstofftoleranten sowie obligat anaeroben Bakterienformen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für die Pathogenese derartiger Peritonitiden. Karger. Berlin 1908.
184. **Ruß, Victor K.**, Über ein Influenzabacillen ähnliches anaerobes Stäbchen. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **39**, Heft 4, S. 357. 1905.
185. **Saltykow, S.**, Eine besondere ausgedehnte postmortale Höhlenbildung im Gehirn. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. IX. Tagung. 24.—27. Sept. 1905, S. 303.
186. **Sanfelice, Francesco**, Untersuchungen über anaerobe Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg. **14**, 339. 1893.
187. **Schattenfroh A., und R. Grassberger**, Über Buttersäurebacillen und ihre Beziehungen zu der Gasphlegmone. Münch. med. Wochenschr. Heft 30/31, S. 1032, 1077. 1900.
188. — — Über Buttersäuregärung. I. Abhandlung. Archiv f. Hyg. **37**, 54. 1900.
189. — Chemisch-biologisches Verhalten des Rauschbrandbacillus und des Ödembacillus. Archiv f. Hyg. **48**, 77. 1903.
190. **Schereschewsky**, Bisherige Erfahrungen mit der gezüchteten Spirochäte pallida. Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 1652.
191. — Züchtung der Spirochäte pallida. Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 835.
192. **Schmidt, A., und J. Strasburger**, Die Fäces des Menschen. II. Auflage. Berlin 1905. August Hirschwald.
193. **Schottmüller**, Grenzgeb. f. Med. u. Chir. **21**. 1910.
194. **Schottmüller, Hugo**, Zur Pathogenese des septischen Abortes. Münch. med. Wochenschr. Heft 35, S. 1817. 1910.
195. **Silberschmidt**, Über Aktinomykose. Zeitschr. f. Hyg. **37**, 345. 1901.
196. **Silberschmied, W.**, Bakteriologisches über einige Fälle von Gangräne foudroyante von Phlegmone und von Tetanus beim Menschen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **41**, 427. 1902.
197. **Soupault et Guillemot**, Bull. et Mém. Soc. méd. hop. de Paris. 1900, S. 216.
198. **Stolz, Albert**, Die Gasphlegmone des Menschen. Bruns Beiträge zur klin. Chir. **33**, 72. 1902.
199. **Strasburger, Dr. Julius**, Über die Bakterienmengen im Darm bei Anwendung antiseptischer Mittel. Zeitschr. f. klin. Med. **48**, 49. 1903.
200. — Untersuchungen über die Bakterienmengen in menschlichen Fäces. Zeitschr. f. klin. Med. **46**, 413. 1902.
201. **Streng, Osw.**, Zur Züchtung der anaeroben Bakterien. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **34**, Heft 6, S. 598. 1903.

202. Tarozzi, G., Über ein leicht in aerober Weise ausführbares Kulturmittel von einigen bis jetzt für strenge Anaeroben gehaltenen Keimen. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **38**, Heft 5. 1905.
203. Tavel, E., Über den Pseudotetanusbacillus des Darmes. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. **23**, 538. 1898.
204. Thiroloix, J., Examen bactériologique du sang de deux malades atteints de rheumatisme articulaire aigu. Compt. rend. Soc. de Biol. 1897, S. 268.
205. — Etude bactériologique d'un cas de rheumatisme articulaire aigu. Compt. rend. Soc. de Biol. 1897, S. 882.
206. — Bactériologie du rheumatisme articulaire aigu. Compt. rend. Soc. de Biol. 1897, S. 945.
207. Tissier, Henry, Répartition des microbes dans l'intestin du nourrisson. Ann. de l'Inst. Past. **19**, 109. 1905.
208. — Etude d'une variété d'infection intestinale chez le nourrisson. Ann. de l'Inst. Pasteur **19**, 273—316. 1905.
209. — Recherches sur la Flore intestinale normale des enfants âgés d'un an à cinq ans. Ann. de l'Inst. Past. **22**, 189. 1908.
210. Veillon et Morax, Peridacryocystite gangr. Annales d'Ocul. 1900.
211. — A., Recherches sur l'étiologie et la pathogénie des angines aigues non diphthériques. Thèse Paris 1894.
212. — Sur un micrococque strictement anaérobie trouvé dans des suppurations fétides. Comp. rend. Soc. de Biol. **45**, 807. Juli 1893.
213. — et A. Zuber, Sur quelques microbes strictement anaérobies et leurs rôle dans la pathologie humaine. Comp. rend. Soc. de Biol. **49**, 253. 1897.
214. — — Recherches sur quelques microbes strictement anaérobies et leur rôle en pathologie. Archive de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique **10**, 517. 1889. I. Serie.
215. Vignal, W., Sur un moyen d'isolation et de culture des microbes anaérobies. Annales d. l'Inst. Pasteur **1**, 358. 1887.
216. Vincent, H., Sur les aptitudes pathogènes des microbes saprophytes. Annales de l'Inst. Pasteur **12**, 785. 1898.
217. Waelsch, Ludwig, Über einen eigenartigen Mikroorganismus im Präputialsekret (Bac. involutus). Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. **36**, 645. 1905.
218. Wallgreen, Axel, Über anaerobe Bakterien und ihr Vorkommen bei fötiden Eiterungen. Centralbl. f. Gynäkol. Heft 42, S. 1095. 1902.
219. Wegelius, Walter, Bakteriologiska undersökningar af de kvinliga Genitalsekreten under Förlossningen och Barnsängen etc. Helsingfors 1908.
220. Welch, William H., Morbid conditions caused by bacillus aerogenes capsulatus. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital **11**, Heft 114, S. 185. 1900.
221. — and Simon Flexner, Observations concerning the Bacillus aerogenes capsulatus. The Journal of experimental Medicine **1**, 5. 1896.
222. Welch-Nuttal, Bull. of the Johns Hopkins Hospital 1892/III, S. 81.
223. Werdt, Felix von, Der Gasbrand und seine Erreger. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Kolle-Wassermann. II. Auflage. **4**, 878. 1902.
224. Werner, G., Zur Kasuistik der Gasphlegmone und Schaumorgane. Archiv f. Hyg. **50**, 274.
225. Wicklein, Drei Fälle von Gasgangrän. Virch. Arch. **125**, 75. 1891.
226. Widal, Soc. méd. des Hopitaux de Paris. April 1897.
227. Wolff, M., und James Israel, Über Reinkultur des Actinomyces und seine Übertragbarkeit auf Tiere. Virchows-Archiv. **126**, 11. 1891.
228. Wrzosek, A., Beobachtungen über die Bedingungen des Wachstums der obligatorischen Anaeroben in aerober Weise. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. **43**, Heft 1.



229. Wrzosek, A., Über das Wachstum obligatorischer Anaeroben auf Kulturmitteln in aerober Weise. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 48.

230. Wyß, Otto, Über einen neuen anaeroben pathogenen Bacillus. Beitrag zur Ätiologie der akuten Osteomyelitis. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 13. 1904.

231. Zschokke, E., Klinische Notizen. II. Malignes Ödem beim Pferd. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 43, 20. 1901.

232. Zuber et P. Lereboullet, Cholécystite calculeuse. Perforation. Péritonite localisée toxique à pus fétide. Présence de microbes anaérobies dans le pus. Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie 1898, S. 1201.

Erklärung der Tafeln I—IV.

Tafel I.

Fig. 1. Bacillus disciformans. 4tägige Kultur aus einem Eiter (Fall Le.). Erepton Agar. $1^1/_2$malige Vergrößerung.

„ 2. Bacillus disciformans. Fall Ke. 4tägiges Wachstum 4. 6. 12. Milchzuckeragar, ohne Schwefelammonium. Die großen Flecke bei *a* sind die verimpften Agarstücke mit vielen kleinen Kolonien.

„ 3. Idem mit Schwefelammonium, einzelne größere Kolonien. ($^4/_5$ natürlicher Größe.)

„ 4. Bacillus disciformans. Fall Zi. 4tägiges Wachstum, Milchzuckeragarplatte mit Schwefelammonium. 1. 5. 12.

Tafel II.

Fig. 1. Bacillus disciformans. Fall Ke. In Agarbouillon (0,1 $^0/_0$ Agar) 4tägige Kultur.

„ 2. Bacillus disciformans. Fall Ke. 2tägige Kolonien. Ribamilchzuckeragar.

„ 3. Bacillus disciformans. Fall Zi. 4tägige Kolonien. Ribamilchzuckeragar.

„ 4/5. Bacillus disciformans. Fall Ke. 3tägige Kolonien. Ribamilchzuckeragar.

„ 6/7. Bacillus disciformans.

„ 6. Fall Ca. 4tägige Kolonie. Ribamilchzuckeragar.

„ 7. Fall Tr. 4tägige Kolonie. Ribamilchzuckeragar.

„ 8. Bacillus disciformans. Fall Zi. 6tägige Kolonie. Milchzuckerribaagar. Bildung eines Wachstumsringes (s. S. 121).

„ 9. Bacillus disciformans. Fall Ca. 4 Tage alte Kultur in Agarbouillon. (0,1 $^0/_0$ Agar.)

„ 10. Bacillus anaerobius diphtheroides. 5 T. Ribatraubenzuckeragar.

Tafel III.

Fig. 1. Bacillus anaerobius diphtheroides. Fall Re. 5tägige Kolonien. Ribamilchzuckeragar.

„ 2. Röhrchen I
„ 3. „ II
„ 4. „ III
} einer Serie von Bacillus anaerobius diphtheroides. 5 Tage alte Kulturen. Ribamilchzuckeragar.

„ 5. Bacillus anaerobius diphtheroides. Übergang der großen Kolonien in die kleinen. Detail von Röhrchen II, Fig. 3 Tafel III.

„ 6. Kleine Kolonie
„ 7/8. Große Kolonien
} des Bacillus anaerobius diphtheroides. 5 Tage alt. Ribamilchzuckeragar.

„ 9. Streptococcus putrificus. (Natürliche Größe.) Ribamilchzuckeragar.

„ 10. Streptococcus putrificus. (Natürliche Größe.) Ribatraubenzuckeragar.



Tafel IV.

Fig. 1. Streptococcus putrificus. Ribamilchzuckeragar.
„ 2. Streptococcus putrificus. Agar-Bouillon.
„ 3. Streptococcus putrificus. Oberflächen Kolonien. 2 T. Ribatraubenzuckeragar.
„ 4/5. Streptococcus putrificus. Mikrophotographie der Kolonien von Fig. 3.
„ 6. Staphylococcus penanaerobius. Fall Ha. 4 Tage alte Kolonien. Ribamilchzuckeragar.
„ 7. Staphylococcus penanaerobius. Fall Ha. 3 Tage alte Kolonien. Ribamilchzuckeragar.
„ 8. Staphylococcus penanaerobius. Fall Ha.
„ 9. Staphylococcus penanaerobius. Fall Ha. Morula-Form. Ribamilchzucker agar. 3 Tage alt.
„ 10. Staphylococcus penanaerobius. Fall Ha. Linsenförmige Kolonie. Ribamilchzuckeragar. 3 Tage alt.
„ 11. Staphylococcus penanaerobius. Maulbeerform.
„ 12. Bacillus disciformans. Sternform. Fall Ke.
„ 13. Bacillus disciformans. Doppellinse. Fall Ke.
„ 14. Bacillus disciformans. Doppelkolonie. 1 davon sehr klein. Fall St.
„ 15. Bacillus disciformans. Tochterkolonien. Fall Zi.
„ 16. Bacillus disciformans. Tochterkolonien. Dreieckform aus zwei sich schneidenden Linsen. Fall Zi.

Über den Einfluß der Jodverbindungen auf die Viscosität des Blutes.

Von
Privatdozent **M. N. Tscheboksarow.**

(Aus der internen Fakultätsklinik der Universität Kasan [Direktor: Prof. A. N. Kasem-Beck].)

(*Eingegangen am 6. September 1913.*)

Wenn die Frage der günstigen Wirkung der Jodverbindungen bei Arteriosklerose, besonders in Fällen von erst beginnender funktioneller Störung, heutzutage keine Zweifel mehr erregt und durch eine ganze Reihe von streng festgestellten empirischen Tatsachen bestätigt wird, so kann man dies keineswegs in bezug auf die Frage des Wesens der pharmakodynamischen Wirkung der Jodpräparate sagen. Alle über diese Frage ausgesprochenen Vermutungen bzw. aufgestellten Hypothesen haben bei einer näheren Betrachtung der Kritik nicht standgehalten. Man mußte nach den Untersuchungen von Boem und Berg[2]), Gumprecht[3]), Hockmann und Charteris[4]) auch von der so verbreiteten und so viele Anhänger zählenden Theorie von Huchard[1]) abgehen, nach der die günstige Wirkung des Jods bei Arteriosklerose durch Erweiterung der kleinen Arterien bedingt ist.

Eine Antwort auf die Frage des Wesens der Wirkung der Jodpräparate schien schließlich dank den in der Klinik von Prof. Romberg im Jahre 1904 ausgeführten Untersuchungen von Müller und Inada[5]) gefunden worden zu sein. Diese Autoren haben die Viscosität des Blutes bei einer Reihe von Personen vor und nach Verabreichung von Jodkalium untersucht und festgestellt, daß dieselbe bei diesen Personen nach 1—4 wöchiger Verabreichung von Jodkalium sank, und zwar in einigen Fällen sehr bedeutend, nämlich um 6—8% der ursprünglichen Norm. Diese Herabsetzung der Viscosität betraf hauptsächlich das gesamte Blut in toto, während die Veränderungen der Viscosität des Blutserums bei weitem nicht so bedeutend und nicht so konstant waren. In dieser Fähigkeit des Jodkaliums, die Viscosität des Blutes herabzusetzen, erblickten auch die Autoren die Ursache der günstigen Wirkung des Jodkaliums bei Arteriosklerose. Unter dem Einflusse des Jodkaliums, schreibt Prof. Romberg[6]), fließe das Blut leichter, sei aber nicht verdünnt. ... Dank der erwähnten Eigenschaft nehme die Schnelligkeit des Blutstromes durch die sklerosierten Gefäße nach der Formel von Poiseuille zu. Die Veränderung der Viscosität des Blutes kompensiert



bis zu einem gewissen Grade die durch die Erkrankung der Gefäße bedingte Erschwerung seines Durchflusses.

Die Resultate der Untersuchungen von Müller und Inada, die durch die Autorität Prof. Rombergs unterstützt werden, wurden sehr sympathisch aufgenommen, und der Satz, daß die günstige Wirkung der Jodpräparate bei Arteriosklerose durch Herabsetzung der Viscosität des Blutes bedingt sei, fand in der letzten Zeit seinen Weg in eine Reihe von Lehrbüchern, darunter auch in das bekannte Lehrbuch der Herzkrankheiten von Prof. Romberg. Und doch konnte schon im Jahre 1908 Determann[7]), bekanntlich ein sehr kompetenter Forscher, der auf dem Gebiete der Viscosimetrie viel gearbeitet hat, die Schlüsse von Müller und Inada nicht bestätigen. Nach seinen Beobachtungen kommt weder dem Jodkalium noch dem Sajodin die Fähigkeit zu, eine Herabsetzung der Blutviscosität herbeizuführen. Noch mehr: Wenn man die Tabellen Determanns in der zitierten Arbeit einer näheren Betrachtung unterzieht, so kann man sich überzeugen, daß die Viscosität des Blutes bei 10 von 13 von ihm untersuchten Personen nach der Verabreichung von Jodpräparaten im Vergleich zur ursprünglichen Norm mehr oder minder bedeutend zunahm. Desgleichen haben auch die späteren (1912) von Determann[8]) gemeinsam mit Bröcking ausgeführten experimentellen Untersuchungen ergeben, daß die einmalige intravenöse Einführung selbst von großen Jodkalium- bzw. Jodipindosen bei verschiedenen Tieren (Pferd, Hund, Kaninchen) keine wesentlichen und konstanten Veränderungen von seiten der Blutviscosität herbeiführt. Die Autoren äußern sich wörtlich folgendermaßen: „Es geht also wohl mit Sicherheit aus den Versuchen hervor, daß selbst die stärkste Joddarreichung bei Pferd, Hund und Kaninchen die Viscosität weder des Blutes noch des Plasmas in genügender Weise ändert, um daraus bindende Schlüsse zu ziehen."

Schließlich lehren die von Dr. Barantschik[9]) im Jahre 1912 an 5 Hunden angestellten Experimente, daß auch andauernde Verabreichung von Jodpräparaten bei Tieren nicht nur keine Herabsetzung der Blutviscosität, sondern im Gegenteil eher eine Steigerung derselben zur Folge hat.

Man kann daraus ersehen, daß die Angaben der verschiedenen Autoren zur Frage des Einflusses der Jodverbindungen auf die Viscosität des Blutes einander widersprechen: Auf der einen Seite steht die Behauptung von Prof. Romberg und seinen Anhängern, daß das Jod die Viscosität des Blutes herabsetze, auf der anderen Seite diejenige von Determann, der diesen Einfluß in Abrede stellt.

In Anbetracht dieser entgegengesetzten Ansichten in einer Frage, welche zweifellos von großem theoretischen wie praktischen Interesse ist, habe ich die vorliegenden Untersuchungen unternommen, um festzustellen, welche der beiden oben vorgebrachten Ansichten die richtige ist:

Ich habe meine Experimente an 23 Kaninchen ausgeführt. Diese Tiere, welche unter gleichen Verhältnissen des Laboratoriumslebens standen und die gleiche Nahrung erhielten, bekamen in die Vene verschieden konzentrierte (5%, 10% und 25%) wässerige Jodkaliumlösungen in einer Quantität von 1—2 ccm pro dosi, oder subcutane Injektionen von Jodipin-Merck (10% bzw. 25%) in denselben Dosen. Die Dauer der Experimente schwankte zwischen 14 und 30 Tagen. Die Injektionen wurden entweder täglich oder 1—$1^1/_2$ Wochen lang einen Tag um den anderen und dann schon täglich gemacht. Das Blut für die Untersuchungen wurde stets der Ohrvene entnommen, die Viscosität des Blutes mittels des Viscosimeters von Determann bestimmt. Die Untersuchungsresultate sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle I. Jodkalium-Injektionen (in die Vene).

Nr.	Dauer des Experim. in Tagen	Gewicht d. Kaninchens vor dem Experiment	% der Lösung	Gesamtquantität der injizierten Lösung in ccm	Einmalige Dosis in g	Koeffizient der Viscosität des Blutes vor dem Experiment	nach dem Experiment	Differenz	% ±	Gewicht d. Kaninchens nach dem Experiment
1	20	1420	5	10,0	0,05	3,60	4,00	+ 0,40	+ 11,1	1480
2	20	1400	id.	9,0	0,05	3,75	4,13	+ 0,38	+ 10,4	1450
3	20	1370	id.	10,0	0,05	3,26	3,78	+ 0,52	+ 15,9	1410
4	20	1200	id.	9,5	0,05	3,33	3,80	+ 0,47	+ 14,1	1300
5	20	1260	10	15,0	0,1	4,00	4,21	+ 0,21	+ 5,2	1200
6	25	1420	id.	15,0	0,1	4,12	4,42	+ 0,30	+ 7,2	1400
7	20	1500	id.	40,0	0,2	4,03	4,34	+ 0,31	+ 7,6	1440
8	30	1350	25	20,0	0,25	3,93	4,06	+ 0,13	+ 3,3	1300
9	25	1380	id.	42,0	0,5	3,76	3,81	+ 0,05	+ 1,6	1460
10	25	1420	id.	43,0	0,5	3,86	3,80	— 0,06	— 1,5	1380
11	20	1500	id.	40,0	0,5	4,20	4,34	+ 0,14	+ 3,3	1400

Tabelle II. Injektion von Jodipin (subcutan).

Nr.	Dauer des Experim. in Tagen	Gewicht d. Kaninchens vor dem Experiment	% der Lösung	Gesamtquantität der injizierten Lösung in ccm	Einmalige Dosis in ccm	Koeffizient der Viscosität des Blutes vor dem Experiment	nach dem Experiment	Differenz	% ±	Gewicht d. Kaninchens nach dem Experiment
12	24	1350	10	24,0	1	4,06	4,33	+ 0,27	+ 6,6	1300
13	24	1450	id.	24,0	1	3,26	3,20	— 0,06	— 1,8	1400
14	23	1250	id.	23,0	1	3,85	4,06	+ 0,21	+ 5,4	1310
15	20	1240	id.	10,0	0,5	3,80	4,06	+ 0,26	+ 6,9	1260
16	30	1390	id.	15,0	0,5	3,67	3,86	+ 0,19	+ 5,1	1300
17	22	1150	id.	22,0	1	4,13	4,28	+ 0,15	+ 3,6	1000
18	24	1750	id.	42,0	2	4,27	4,00	— 0,27	— 6,3	1400
19	23	1500	v.	40,0	2	4,26	4,07	— 0,16	— 3,7	1475
20	18	1420	25	12,0	1	3,93	3,33	— 0,60	— 15,0	1100
21	14	1600	id.	10,0	1	4,06	4,42	+ 0,36	+ 8,8	1490
22	24	1100	id.	19,0	1	3,73	3,86	+ 0,13	+ 3,5	1100
23	24	1450	id.	16,0	1	3,66	3,80	+ 0,14	+ 3,8	1550



Bei der Durchsicht der Tabelle I kann man sich überzeugen, daß bei 10 von den 11 Kaninchen der Koeffizient der Blutviscosität nach den Injektionen der Jodkaliumlösungen gestiegen ist, und zwar in einigen Fällen (Nr. 1, 2, 3, 4) sehr bedeutend, nämlich um 10—15,9%.

Nur in dem einen Falle (Nr. 10) ist die Viscosität des Blutes etwas gefallen, nämlich um 1,5%. Aber diese Veränderung des Viscositätskoeffizienten kann auch innerhalb der Grenzen der physiologischen Schwankung liegen. Ferner ist die Tatsache beachtenswert, daß die Veränderung der Blutviscosität nach der Seite der Steigerung hauptsächlich in den Fällen beobachtet wurde, in denen man das Jodkalium in kleinen Dosen einführte, während bei großen Dosen der Viscositätskoeffizient sich weniger deutlich oder überhaupt nicht veränderte.

Fast analoge Resultate haben auch die Experimente ergeben, in denen den Tieren Jodipin injiziert wurde. Auch hier ist der Viscositätskoeffizient des Blutes in 8 Fällen von 12 mehr oder minder bedeutend gestiegen. Nur in 4 Fällen konnte ich eine Herabsetzung der Blutviscosität (Nr. 13, 18, 19, 20) beobachten, wobei in dem einen dieser Fälle (13) die Viscosität sich im ganzen um 0,06 verringert hat, d. h. um eine Größe, die, wie bereits erwähnt, im Rahmen der physiologischen Schwankung liegt; außerdem kann eine so geringfügige Veränderung des Viscositätskoeffizienten innerhalb der Grenzen eines eventuellen Fehlers der Methode liegen. Ich möchte noch darauf hinweisen, daß in den Fällen 19 und 20 die Herabsetzung des Viscositätskoeffizienten des Blutes mit starker Abmagerung der betreffenden Tiere, Körpergewichtsabnahme, Ausfallen der Haare und Freßunlust einherging; hier haben sich bei den Kaninchen augenscheinlich Erscheinungen von „Jodismus" entwickelt, und die Herabsetzung der Viscosität konnte durch die eingetretene Kachexie, durch den hydrämischen Zustand des Blutes bedingt sein, was, worauf ich[10]) bereits in einer meiner früheren Arbeiten hinzuweisen Gelegenheit hatte, die Ursache von Herabsetzung der Blutviscosität sein kann.

Meine Untersuchungen ergeben somit absolut keinen einzigen Anhaltspunkt dafür, daß die Jodverbindungen eine Verringerung der Blutviscosität nach sich zögen. Im Gegenteil, wenn man von etwas sprechen könnte, so war es von einer Steigerung des Viscositätskoeffizienten unter dem Einflusse des Jods. Ich möchte daran erinnern, daß die Untersuchungen von Prof. Determann an Menschen und von Dr. Barantschik an Hunden gleichfalls zu analogen Schlüssen führen.

Um dessen sicher zu sein, daß in meinen Experimenten auf den Viscositätskoeffizienten des Blutes eben nur die Jodverbindungen einen Einfluß ausübten, hielt ich es für notwendig, eine Reihe von Kontrollexperimenten vorzunehmen. Als Kontrolltiere nahm ich 13 Kaninchen und führte vieren derselben intravenös physiologische Kochsalzlösung



(je 1—2 ccm), weiteren vier destilliertes Wasser (1—2 ccm) und den letzten fünf subcutan Sesamöl ein, in dem bekanntlich das Jod des Merckschen Jodipins gelöst ist. Die Resultate der Kontrollexperimente sind in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle III. Kontrollexperiment.

Nr.	Dauer des Experim. in Tagen	Gewicht d. Kaninchens vor dem Experiment	Gesamtquantität der injizierten Lösung in ccm	Einmalige Dosis in ccm	Koeffizient der Viscosität des Blutes vor dem Experiment	Koeffizient der Viscosität des Blutes nach dem Experiment	Differenz	% ±	Gewicht d. Kaninchens nach dem Experiment
				Injektion von physiologischer Kochsalzlösung.					
1	20	1450	20	1	3,73	3,80	+ 0,07	+ 2,1	1400
2	id.	1600	20	1	3,92	3,92	—	—	1660
3	18	1370	36	2	4,40	4,28	— 0,12	— 2,8	1320
4	id.	1430	36	2	4,06	4,00	— 0,06	— 1,4	1450
				Injektion von destilliertem Wasser.					
5	20	1200	20	1	4,02	4,04	+ 0,02	+ 0,5	1260
6	id.	1500	20	2	4,20	3,87	— 0,33	— 7,8	1200
7	18	1430	18	1	4,33	4,13	— 0,20	— 4,6	1230
8	id	1240	30	2	3,60	3,70	+ 0,10	+ 2,7	1220
				Injektion von Sesamöl.					
9	20	1600	20	1	4,13	4,06	— 0,07	— 1,7	1550
10	20	1100	20	1	3,60	3,66	+ 0,06	+ 1,6	1180
11	18	1450	36	2	4,00	4,10	+ 0,10	+ 2,5	1480
12	18	1300	36	2	4,26	4,14	— 0,12	— 2,8	1240
13	20	1340	30	1,5	3,80	3,91	+ 0,11	+ 2,9	1400

Aus vorstehender Tabelle (III) geht hervor, daß von den eingeführten Substanzen nur das destillierte Wasser bei zwei Kaninchen eine mehr oder minder bedeutende Veränderung des Viscositätskoeffizienten des Blutes nach der Seite einer Herabsetzung zur Folge hatte, und das bei Kaninchen, bei denen bedeutende Abmagerung mit einem Körpergewichtsverlust von 200—300 g beobachtet wurde, was schon an und für sich eine Abnahme des Viscositätskoeffizienten zur Folge haben konnte. Was das Sesamöl und die physiologische Kochsalzlösung betrifft, so ist die Injektion derselben auf die Höhe des Viscositätskoeffizienten des Blutes ohne jeglichen Einfluß geblieben. Die unbedeutenden Schwankungen in der Höhe des Koeffizienten nach der einen oder nach der anderen Seite, die hier beobachtet wurden, nämlich solche von 1—3% der ursprünglichen Höhe, müssen, wie ich mich an der Hand meiner langjährigen Beschäftigung mit der Viscosimetrie überzeugt habe, zu den Schwankungen gerechnet werden, die innerhalb der Grenzen der physiologischen Schwankungen liegen. Dieses Ergebnis der Kontrolluntersuchungen zeigt, daß weder Sesamöl noch destilliertes Wasser noch physiologische Kochsalzlösung an und für sich imstande sind, bemerk-

bare Veränderungen der Blutviscosität herbeizuführen, und infolgedessen glaube ich zu der Annahme berechtigt zu sein, daß die von mir wahrgenommenen Schwankungen des Viscositätskoeffizienten des Blutes bei Tieren nach Jodkalium- bzw. Jodipineinführung nur oder hauptsächlich durch diese Präparate bedingt sind.

Zum Schluß möchte ich noch erwähnen, daß ich die Viscosität des Blutes noch bei 5 Personen untersucht habe, die zwar an Arteriosklerose litten, bei denen aber von seiten der Herztätigkeit deutliche Störungen nicht vorhanden waren. Diese Patienten bekamen Sajodin dreimal täglich zu 0,5.

Tabelle IV.

Nr.	Geschlecht	Alter	Anzahl der roten Blutkörperchen in 1 ccm	Anzahl der weißen Blutkörperchen	% Hb	Dauer des Sajodingebrauchs	Gesamtquantität des eingenommenen Sajodins in g	Koeffizient der Viscosität des Blutes vor der Behandlung	nach der Behandlung	Differenz
1	M.	45	5 100 000	7300	96	14	21	4,93	5,00	+ 0,07
2	M.	50	5 350 000	6200	100	21	31,4	5,10	4,93	— 0,17
3	M.	61	4 800 000	8900	90	14	21	4,82	4,70	— 0,12
4	Fr.	50	4 300 000	5340	76	21	31,5	4,16	4,40	+ 0,24
5	Fr.	52	4 560 000	.9100	79	14	21	4,13	4,27	+ 0,14

Vorstehende Untersuchungen (Tab. IV) ergeben, daß es auch hier nicht gelungen ist, einen herabsetzenden Einfluß der Jodpräparate auf die Blutviscosität zu konstatieren, wie ihn Müller und Inada beobachtet haben wollen. Die Schwankungen des Viscositätskoeffizienten des Blutes bei diesen Kranken nach der einen oder anderen Seite hin unterscheiden sich durch nichts Wesentliches von den entsprechenden Schwankungen bei vollkommen gesunden Personen, die als Kontrollpersonen zugezogen worden sind.

A. U.	— 5,07;	nach	21	Tagen	— 5,20;	+ 0,13	Differenz
W. J.	— 5,00;	,,	21	,,	— 5,06;	+ 0,06	,,
S. M.	— 5,52;	,,	22	,,	— 5,40;	— 0,12	,,
M. S.	— 5,46;	,,	14	,,	— 5,33;	— 0,13	,,
P. K.	— 4,97;	,,	14	,,	— 5,18;	+ 0,21	,,

Resumee.

Auf Grund meiner Untersuchungen halte ich mich für berechtigt, mich kategorisch gegen die Schlüsse von Müller und Inada auszusprechen und zu behaupten, daß von einer Herabsetzung des Viscositätskoeffizienten des Blutes unter dem Einflusse der Jodverbindungen als von einer konstanten und gesetzmäßigen Erscheinung nicht die Rede sein kann, daß man also eine Erklärung für das Wesen der Wirkung

dieser Verbindungen und ihres günstigen Einflusses bei Arteriosklerose nicht in einer Veränderung der Blutviscosität, sondern in etwas anderem suchen muß. Worin aber, läßt sich augenblicklich nicht sagen. Diese Frage bleibt offen, und den kommenden Forschern bleibt es vorbehalten, uns Antwort auf dieselbe zu geben.

Literaturverzeichnis.

1. Huchard, Traité clinique des maladies du coeur. 1899.
2. Boem und Berg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 5.
3. Gumprecht, Verhandlungen des XIX. Kongresses für innere Medizin 1901.
4. Hockmann und Charteris, Zitiert nach Romberg.
5. Müller und Inada, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 48.
6. Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. 1912.
7. Determann, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 20.
8. — und Bröking, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 21.
9. Barantschik, Russki Wratsch 1912, Nr. 45.
10. Tscheboksarow, Wratschebnaja Gazeta 1910, Nr. 13—15.

Experimentelle Beiträge zur Kenntnis multipler Capillarembolien des großen Kreislaufes.

Von

Dr. **Taizo Maeda**, aus Japan.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Halle a. S. [Direktor: Geheimrat Beneke].)

Mit 4 Tafeln.

(Eingegangen am 14. August 1913.)

Die Einzelheiten der Folgezustände der multiplen Embolie kleinster Gefäße, namentlich der Capillarsysteme des großen Kreislaufes, sind im ganzen wenig verfolgt; nur die Fettembolie der Lungencapillaren hat ihrer klinischen Wichtigkeit wegen zu eingehenden Studien über die Schicksale der Emboli wie ihrer Umgebung Veranlassung gegeben und neuerdings sind auch für die Fettembolie wie für die Gasembolie der Capillaren des großen Kreislaufes ausgedehnte Untersuchungen durch Gröndahl[1]), v. Schrötter[2]) u. a. angestellt worden. Die Gröndahlschen Untersuchungen beziehen sich hauptsächlich auf menschliches Material, sie haben den von Payr[3]) scharf hervorgehobenen Typus der cerebralen Fettembolie anatomisch begründet. Auch im hiesigen pathologischen Institut ist, als der einzige unter einer Reihe zahlreicher ganz negativer oder wenigstens sehr unsicherer Fälle, kürzlich ein sehr charakteristischer Fall cerebraler Fettembolie nach doppelseitigem Unterschenkelbruch beobachtet worden, welchen ich gleich hier mitteilen möchte:

Patient O. R., Monteur, 24 Jahre alt. Anamn.: Will nie an Krämpfen gelitten haben, sondern immer gesund gewesen sein. Am 10. Juni soll dem Pat. bei der Arbeit eine schwere eiserne Last auf beide Beine gefallen sein. Diese schwere Last mußte von anderen Arbeitern erst beiseite geräumt werden. Pat. hatte eine offene Wunde, aus der ein Knochen herausragte, im linken Unterschenkel; auch der andere Unterschenkel war gebrochen. In solchem Zustande wurde der Patient der Klinik eingeliefert.

---

1) Om Fettemboli. Klinisk, ätiolog., patologisk-anatomiske, forensike og Eksperim. Studier. Kristiania 1911; und D. Zeitschr. f. Chir. **111**, 1911.

2) Erkrank. d. Arterien. In Nothnagels spez. Path. u. Ther. **15**, 2.

3) Über tödliche Fettembolie nach Streckung von Contracturen. Münch. med. Wochenschr. 1898, S. 885.

Weitere Beiträge zur Kenntnis und Erklärung des fettembolischen Todes nach orthopädischen Eingriffen und Verletzungen. Zeitschr. f. orthop. Chir. **7**. 1900.





Befund bei der Aufnahme:

Mittelgroßer Mann, guter Ernährungszustand. Starke Shockwirkung. Pulm.: ohne Befund. Herz: Herztöne leise, keine Geräusche. Puls: unregelmäßig, klein, leicht unterdrückbar. Beide Unterschenkel sind ungefähr in der Mitte zertrümmert. Am rechten Unterschenkel über der Zertrümmerungsstelle eine offene Wunde. Der linke Oberschenkel unterhalb des Trochanter major stark angeschwollen. Ein Bruch am Oberschenkel nicht fühlbar.

Behandlung: T-Schiene für beide Beine, Campher, Digalen. Körpertemperatur 37°.

11. Juni, früh 9 Uhr: Patient bekam Krämpfe, die im linken Arm mit Zuckungen begannen und bald den ganzen Körper ergriffen. Stets Schaum vor dem Munde. Die Augen sind verdreht, die Pupillen sind weit. Reaktion der letzteren ist nicht mit Sicherheit festzustellen. Behandlung: Morphium. Patient verliert das Bewußtsein, geht etwa 24 Stunden nach dem Unfall mit Lungenödem zugrunde. Körpertemperatur 37,8 °.

Sektion: Kräftig gebauter Mann mit gut entwickeltem Knochenbau und gut entwickelter Muskulatur, mäßigem Fettgewebe, Haut im allgemeinen blaß. Die Gegend des rechten Hüftgelenks und des rechten Oberschenkels zeigt eine bläulich verfärbte, teilweise grünlich-violett schimmernde Hautpartie von großer Ausdehnung. Beide Unterschenkel zeigen im unteren Drittel genau dieselben Verfärbungen. Links besteht noch eine circumscripte klaffende Wunde mit zerrissenen Rändern (3 cm groß), aus der ein Knochenstück herausragt. Die Unterschenkel zeigen beide in der besagten Gegend stark abnorme Beweglichkeit. Beim Einschneiden in den rechten Oberschenkel trifft man auf einen ausgedehnten Bluterguß im Unterhautzell- und -fettgewebe sowie der ganzen Muskulatur; der Quadriceps zeigt eine tiefgreifende scharfrandige Querzerreißung, etwa im unteren Drittel der vorderen Fläche. Mehrere Arterienäste sind zerrissen. Bei beiden Unterschenkeln zeigt sich rechts wie links fast in gleicher Ausdehnung ein Bruch beider Unterschenkelknochen mit bedeutenden Splitterungen, besonders rechts, und Zerquetschungen, Zerreißungen und Blutungen der Weichteile. Die Umgebung der Fraktur ist beiderseits mit feinsten und gröberen Fetttropfen dicht durchsetzt, an der Schnittfläche fließt das Fett reichlich tropfenweise ab. Auch in dieser Partie Zerreißungen größerer Gefäßäste. Brustsitus normal. Im Herzbeutel wenig klare Flüssigkeit. Herz von entsprechender Größe, gut entwickelter, etwas trüber und schlaffer Muskulatur. Aorta und Gefäßsystem ohne Besonderheit. Lungen: beiderseits lufthaltig, blutreich, mäßig ödematös, auf dem Blut der größeren Lungengefäße schwimmen Fetttröpfchen. Bronchien rot verfärbt. Bauchsitus normal. Milz: weich, schlaff, blaß von normaler Größe. Zeichnung verwaschen. Leber: leicht brüchig, fettreich, gelbrot, trüb. Nebenniere weich. Nieren: mäßig blutreich, Zeichnung etwas verwaschen. Magen und Darmkanal: Schleimhaut leicht ödematös, trüb, sonst ohne Befund. Schädeldach ziemlich dick und hart. Dura etwas dick, gespannt; Sinus ohne Besonderheiten, Gyri leicht abgeplattet; Sulci verstrichen. Im Gehirn keine Herderkrankungen oder Blutungen. Hirnsubstanz schlaff, etwas ödematös und weich. Die übrigen Organe ohne Besonderheiten.

Mikroskopisch: Herzcapillaren enthalten ziemlich viel Fettemboli, teilweise schon in feinkörniger Zersplitterung (zur Resorption geneigt). Keine deutlichen Blutungen zwischen den Muskelfasern. In den Capillaren der linken Herzkammer ist die Fettembolie am stärksten; hier finden sich auch ganz geringfügige fettige Degenerationen der Muskelfasern. Fragmentation des Myokards fehlt. Gehirn: Überall ganz ungemein reichliche Fettembolie, besonders viel in der Rindensubstanz der Zentral- und Parazentralwindung. Diese Fettembolie liegt



gruppenweise hier und da zusammen, ganze Gefäßbäume erscheinen prall injiziert. (Tafel VIII, Fig. 1.) Die verstopften Capillaren sind teilweise auf das Doppelte erweitert, doch finden sich nirgends Zerreißungen der Capillaren und keine Blutungen. Erweichung (Nekrose) des Hirngewebes kann nicht festgestellt werden; auch sind keine hyaline Thrombenbildung und keine fetttransportierenden Zellen wahrnehmbar. Die Piagefäße enthalten auch ziemlich viel Fettembolie. Im Kleinhirn und in der Brücke findet sich die Fettembolie relativ weniger. Niere: Die Gefäßschlingen der Glomeruli sind fast alle bedeutend mit Fettembolie gefüllt. Man findet sogar in einigen Glomeruli das Vas afferens in ganzer Länge mit Fett verstopft. Im allgemeinen sind die Glomeruli fast gleichmäßig mit Fettembolie gefüllt. Fettembolie in den interstitiellen Capillaren ist ziemlich viel vorhanden und kann diese besonders zahlreich in der Peripherie unter der Nierenkapsel bemerkt werden. Einige Glomeruli enthalten dermaßen viel Fettemboli, daß man fast keine von Fettembolie freie Stelle im Glomerulus finden kann. Das Fett ist schon zum Teil in Zellen aufgenommen. Kleine Fettkörnchen sind selbst in den Epithelien der Harnkanälchen und in den Harnkanälchen wahrnehmbar. Keine entzündlichen Zellinfiltrationen und Bindegewebswucherungen bemerkbar. Auch in einigen kleinen Arterien konnten ziemlich große Fetttropfen beobachtet werden, während dort fibrinöse Thrombenbildung nicht zu sehen war. Alle Epithelien in den Harnkanälchen und Zellen in den Glomeruli sind mit Hämatoxylin gut färbbar; fettige Degeneration kann nicht festgestellt werden.

Lungen: überall ist hier außerordentlich viel Fettembolie zu sehen, so daß an einigen Stellen die Lungengefäße fast ganz mit Fett gefüllt sind; auch in den kleinen Arterien konnte Fettembolie festgestellt werden. Keine Blutungen oder entzündlichen Infiltrationen. Fetthaltige Zellen sind auch hier zu beobachten. Fettemboli in solchen Mengen und in solcher Ausdehnung konnten wir an den bis jetzt in der Literatur gegebenen Abbildungen nicht finden.

Leber: relativ viele Fettemboli; die Tröpfchen sind sehr klein und liegen in den Capillaren. Von allen untersuchten Organen fanden sie sich hier am spärlichsten. Keine Blutungen und Degenerationen. Leberzellen enthalten fast keine Fetttröpfchen. Die Milzgefäße enthalten ziemlich viele Fettemboli, besonders sind die Capillaren der Follikel meist dicht mit Fett injiziert. (Tafel VIII, Fig. 2) Auch die sonstigen Organe weisen mehr oder weniger Fettembolie auf, doch sind an ihnen Blutungen oder organische Veränderungen in keinem Falle feststellbar.

Aus der vorstehend gegebenen Krankengeschichte und den pathologischen Befunden interessieren uns besonders die folgenden Tatsachen:

1. Patient hat starke Verletzungen der Weichteile der Knochen kombiniert erhalten; die bedeutende Menge des freigewordenen Fettes stammte offenbar aus den Knochenbrüchen.

2. Patient ist mit Krämpfen gestorben, die meinen später zu beschreibenden Untersuchungen ziemlich gut entsprachen.

3. Patient ging hauptsächlich unter den Erscheinungen der cerebralen Fettembolie zugrunde; trotzdem er solche starke Fettembolie in den Lungen erhalten hatte, waren die Respirationsbeschwerden nicht hervorgetreten.

4. Bei dem Patienten konnte eine sogenannte miliare Erweichung und Blutung des Gehirns nicht festgestellt werden, obwohl der Patient nach dem Unfall noch fast 24 Stunden lang gelebt hat.



Das Studium systematisch angelegter experimenteller Capillarembolien im großen Kreislauf wurde mir von Herrn Geheimrat Professor Dr. Beneke aufgetragen. Auf seine Veranlassung benutzte ich dazu entweder Milch oder Almateininfusionen. Die Körnchen des Almatein, einer Verbindung von Formalin mit Hämatoxylin, sind annähernd so groß wie Milchkügelchen; sie sind ziemlich fest und haben die Eigenschaft, sich im Blut sehr lange unverändert zu erhalten (Fig. 1). Durch ihre dunkelrote Farbe treten sie stark hervor, so daß sie nicht übersehen werden können. Sie sind vollkommen reizlos für die Zellen und werden, ohne irgendeine Spur von chemischer Läsion auszuüben, einfach von den Leukocyten oder Bindegewebszellen als Fremdkörper inkorporiert, ähnlich den Carminkörnchen. Ihre Form und Größe aber macht sie zu Versuchen zum Zwecke dauernder Capillarembolie besonders geeignet, denn sie sitzen fest, wo sie einmal eingekeilt wurden, und verlegen das betreffende Lumen dauernd, während das Fett der gleich großen Milchkügelchen rasch resorbiert oder umgestaltet und fortgeschleppt wird, also viel beweglicher ist und daher keine Dauerzustände erzielt.

Die Versuchstechnik bestand in direkter Injektion der fraglichen Lösungen in das Blut der linken Kammer; selten habe ich die Lösungen durch die Carotis in die Aorta thor. eingespritzt, um auf diese Weise die Hirnembolie zu vermeiden und vorwiegend Nieren-Glomerulus-Injektion zu erzielen.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen und Meerschweinchen benutzt.

Zuerst wurde die Spritze und die Nadel gekocht, dann in Alkohol streng desinfiziert, sodann vor dem Gebrauch eine Minute lang mit einer 2 prozentigen Oxalsäurenatronlösung gefüllt, um die Gerinnung des Blutes in der Nadel möglichst zu vermeiden. Die Milch wurde vor der Injektion 5 Minuten lang gekocht, dann bis zur Körpertemperatur abgekühlt, ebenso die Almateinlösung sterilisiert und auf Körpertemperatur gebracht. Man kann hierbei die Almateinlösung im ganzen aufkochen oder kocht zuerst die Kochsalzlösung allein und setzt dieser dann das Almatein zu; durch kräftiges Schütteln wird das ganz unlösliche feine Pulver dann gleichmäßig in der Kochsalzlösung verteilt. Man rasiert auf dem vorderen Brustteil des Tieres eine Stelle frei. Die Haut wird gründlich desinfiziert. Man fühlt am 6. oder 7. Intercostalraum, in der von der linken Sternallinie 2 cm entfernten Stelle, den Spitzenstoß des Herzens. Fast 1,5 cm oberhalb dieses Spitzenstoßes stößt man die mit der Injektionsflüssigkeit gefüllte Nadel ein und schiebt sie ganz langsam nach rechts hinten unten. Wenn die Nadel das Herz erreicht hat, bewegt sie sich pulsierend. Nach dieser Bewegung schiebt man noch weiter, 5—6 mm, indem man dabei den Widerstand zu fühlen versucht. Sobald die Nadelspitze in die Ventrikel hineintritt, spritzt das Blut pulsierend durch die Nadel heraus. Jetzt wird die Spritze angesetzt



und vorsichtig die Flüssigkeit injiziert. Die Injektion muß ganz langsam, mit je 1ccm mit 10 Sekunden Pause ausgeführt und natürlich stets genau der Zustand des Tieres beobachtet werden. Wenn man ohne Pause injiziert, so führt das zu einer Überfüllung in dem Ventrikel und in der Folge zu einer starken Embolie der Coronararterien. Wenn man nach der Berührung mit dem Herzen 6—7 mm hineinschiebt und doch kein pulsierendes Blut herauskommt, so empfiehlt es sich, durch die Nadel den Metalldraht zu führen. Falls auch dann nicht der Zweck erreicht wird, so ist die Nadel entlang der Herzwand in den Perikardialraum oder in den Herzmuskel hineingewandert. Dann soll man die Nadel wieder herausziehen und die Stoßrichtung etwas mehr nach rechts, vorn oben, als das erste Mal, nehmen. Wird auch durch diese Manipulation der Zweck noch nicht erreicht, so wechselt man mit dem Tiere. Es sei wiederholt betont: Die Injektion soll immer langsam und vorsichtig ausgeführt werden, sonst bekommt das Tier wegen der akuten Veränderung des Blutdruckes einen Shock.

Dieses Tierexperiment setzt immer einige Übung voraus. Nach vielmaligem Mißlingen erhielt ich erst die erforderliche Übung.

Versuch I: Kaninchen. 1 ccm Almatein (0,1 proz. Kochsalzlösung) in den linken Ventrikel. Sofort getötet (mit Chloroform). Keine makroskopischen Veränderungen der Organe. Kein Hämatom im Perikardialraum.

Mikroskopisch: Almateinemboli in den Glomerulusschlingen (wenig) und spärlich in den sonstigen Nierencapillaren, Gehirn, Milz, Leber, Herz, Lungen. Keine pathologische Veränderung in den oben genannten Organen.

Versuch II: Kaninchen. Erhält 2 ccm Milch in den linken Herzventrikel injiziert. Am nächsten Tage gestorben.

Makroskopisch: Alle Organe hyperämisch. Im Herzbeutel kein Hämatom.

Mikroskopisch: Fast gar keine pathologischen Veränderungen außer geringer Fettembolie in Gehirn und Niere.

Versuch III: Meerschweinchen. 6 ccm Milch in den linken Herzventrikel. Unmittelbar nach der Injektion Zuckungen der Extremitäten, dann klonische Krämpfe; der Tod erfolgte unter starken tonischen Krämpfen, bei mittelstarker Erweiterung der Pupillen.

Makroskopisch: Kein Befund, kein Hämatom im Herzbeutel.

Mikroskopisch: Zahlreiche Fettemboli in den Gehirncapillaren, weniger in den Nieren-Glomerulusschlingen und noch weniger in den sonstigen Organen.

Versuch IV: Meerschweinchen. 4 ccm Milch in den linken Ventrikel. 1 Minute nach der Injektion leichte Zuckungen der Extremitäten, dann



leichte klonische Krämpfe. Tier liegend, spontane Harnentleerung. Pupille mittelgroß. Nach 2 Minuten allmählich Besserung. Nach 12 Stunden gestorben.

Makroskopisch: Lunge blutreich, überall stecknadelkopfgroße Blutungen. Kein Hämatom im Herzbeutel.

Mikroskopisch: Relativ viele Milchkugelemboli in der Rinden- und Thalamusgegend des Gehirns. Viele Fettemboli in Glomerulusschlingen, besonders viel in der Nähe der Nierenkapsel. Diese Fettemboli liegen meistens in der Mündung des Vas afferens, spärlicher in den übrigen Nierencapillaren. Ziemlich viel Fettemboli in Herz- und Lungenarterien, in Leber und Milz spärlich. Keine degenerative Veränderung in den oben genannten Organen.

Versuch V: Kaninchen. 14 ccm Milch in den linken Ventrikel. Nach leichten Zuckungen der Extremitäten baldige Besserung. Nach 10 Stunden getötet.

Makroskopisch und mikroskopisch: Fast gleich mit Versuch IV. Keine Lungenblutungen.

Aus den bis jetzt geschilderten Versuchen kann man ungefähr die Milchmenge vermuten, deren Injektion das Tier gerade töten kann.

Versuch VI: Kaninchen. 3 ccm von 3 prozentiger Almatein-Kochsalzlösung in den linken Herzventrikel. Nach der Injektion bleibt das Tier einige Zeitlang ganz ruhig, leichte Zuckungen der Extremitäten, nach 2 Minuten wieder lebhaft. Nach 2 Stunden getötet.

Makroskopisch: Alle Organe leicht hyperämisch, kein Hämatom im Herzbeutel, keine Blutungen.

Mikroskopisch: Ganz wenige Almateinkörnchenemboli im Gehirn, noch weniger in den Nieren-Glomerulusschlingen und Herzcapillaren, spärlich in Lunge, Leber und Milz.

Versuch VII: Kaninchen. Dieselbe Menge Almatein. Nach 3 Tagen getötet. Kein Hämatom im Herzbeutel.

Mikroskopisch: Embolie im Gehirn und Niere nicht mehr wahrnehmbar. Spärliche Almateinkörnchen in den Follikelcapillaren der Milz, keine degenerativen Veränderungen in allen Organen.

Versuch VIII: Kaninchen. 4 ccm von derselben Lösung, in den linken Ventrikel. Leichte Zuckungen der Extremitäten. Nach einigen Minuten erscheinen die unteren Extremitäten allmählich gelähmt, so daß das Tier beim Gehen nur mit der vorderen Extremität kriechen kann. Pupille mittelgroß. Nach 10 Tagen getötet. Dabei untere Extremitäten noch total gelähmt.

Makroskopisch: Leichte Hyperämie in allen Organen. Keine Hämatomspur im Herzbeutel.

Mikroskopisch: Gehirn fast ohne Befund. Die Ursache der Lähmung der Extremitäten unklar. (Abgelaufene Luftembolie? Im frischem



wie im Paraffinpräparat keine auffälligen Veränderungen.) Niere etwas klein; Oberfläche faltig. Glomerulusschlingen und Nierenepithelien fast intakt. Nur hier und da sieht eine Glomerulusschlinge etwas geschrumpft aus. Herz zeigt keine fettige Degeneration. Leber, Milz, Lunge ohne Befund. Kein Almateinkörnchen mehr wahrnehmbar.

Versuch IX: Kaninchen. 4 ccm 5 prozentiger Almateinlösung in den linken Ventrikel. Nach der Injektion bleibt das Tier liegen. Zuckungen der Extremitäten, dann klonische Krämpfe. Atmung beschleunigt. Pupille mittelgroß. Zeitweise Nystagmus; nach 5 Minuten unter wiederholten tonischen Krämpfen gestorben.

Makroskopisch: Alle Organe leicht hyperämisch, kein Hämatom im Herzbeutel, keine Blutung.

Mikroskopisch: Ziemlich viele Almateinemboli in den Gehirnarterien, Nierenarterien und Capillaren. Herzarterien und Lungenarterien enthalten auch mäßige Mengen Emboli. Leber und Milz, weniger Nierencapillaren stellenweise mit Blutzellen gefüllt. Trotzdem keine Degeneration der Organe wahrnehmbar.

Aus diesen Versuchen kann man erkennen, daß die oben gebrauchte Almateinmenge fast die Maximaldosis erreicht hat. Natürlich gibt es hier auch Ausnahmen in der einen wie der anderen Richtung.

Versuch X: Kaninchen. 7 ccm Milch (in linken Herzventrikel). Nach einer Woche ein zweites Mal 7 ccm Milch, nach einer Woche ein drittes Mal 7 ccm Milch; immer keine Zuckungen. Tier ganz lebhaft, 3 Tage nach letzter Injektion getötet.

Versuch XI: Kaninchen. 3 ccm 3 prozentiger Almateinlösung in linken Herzventrikel, ganz wie oben dreimal injiziert, und nach 3 Tagen getötet. Diesmal Tier ganz ruhig.

Es wird Versuch X mit Milch, Versuch XI mit Almateinlösung ganz gleichzeitig injiziert und gleichzeitig seziert. Beide Tiere zeigen im Leben keine Hirnsymptome.

Makroskopisch: Kein Hämatom im Herzbeutel. Alle Organe nicht hyperämisch.

Mikroskopisch: Bei Fall XI Almateinembolie im Gehirn und Niere und ganz selten im Herzen wahrnehmbar. Einige Glomeruli sehen etwas geschrumpft aus, die meisten aber gesund. Keine fettige Degeneration der Niere. Leber zeigt leichte Fettinfiltration. In Fall X Gehirn, Herz, Milz, Lunge, ohne Befund.

Versuch XII: Kaninchen. 3 ccm 4 prozentiger Almateinlösung in den linken Ventrikel. Bei Injektion drückt man leicht auf die Bauchaorta mit dem Finger in dem Grade, daß die Aorta nicht ganz geschlossen wird, das Blut nur etwas gehemmt strömen mußte. Noch während der Injektion treten bereits Zuckungen und einige klonische Krämpfe ein. Mit dem Nachlassen des Aortadrucks erholt sich das Tier aus dem



Krampf. Endlich, nach wiederholtem Aortadruck (wobei noch etwas Blut strömte) unter starken tonischen Krämpfen gestorben.

Makroskopisch: Leichte Hyperämie an allen Organen, keine Blutung; kein Hämatom im Herzbeutel.

Mikroskopisch: Kolossale Menge Almateinemboli in den Gehirncapillaren und Nieren-Glomerulusschlingen. Mäßig viel Emboli im Herzen, Lunge, Leber, Milz. Die Gehirncapillaren sind stellenweise ganz mit Almateinkörnchen verstopft (Tafel V, Fig. 1—3) und sind neben den Kügelchen mit roten Blutzellen gefüllt. Stellenweise vergrößern sich die Capillaren bis zur zwei- bis dreimaligen normalen Weite. (Tafel V, Figur 2.) In den Piagefäßen findet man auch Almateinemboli. Man findet auch zwischen je zwei Embolien bisweilen kleine Blutextravasate. An einigen Stellen sind die Gefäße (Capillaren) dicht am Embolus zerrissen (Tafel V, Fig. 3), wodurch eben die Blutungen in der Hirnsubstanz entstanden sind. Die Blutungen zeigen sich makroskopisch als kleine punktförmige Ergüsse. Die Stelle, in der man die ausgedehnteste Almateinembolie wahrnehmen kann, ist die weiße Substanz der Zentral- und Parazentralwindung (Tafel VI, Fig. 1), dann der Reihe nach Thalamus, Vierhügelgegend, Stirnwindung, Temporalwindung, Brücke (Tafel VI, Fig. 2), Kleinhirn (Tafel VI, Fig. 3), Medulla oblongata; besonders reichlich sind die Blutungen in der Nähe der Fossa Sylvii. Die Almateinembolien in den Nierengefäßen sind gleichfalls sehr auffallend. Sie kommen überall in allen Glomerulusschlingen vor. Kleine Arterien der Niere sind auch stellenweise mit Embolis verstopft.

Versuch XIII: Kaninchen. 14 ccm Milch in den linken Ventrikel des Herzens unter derselben Manipulation (Aortadruck) wie in Versuch XII.

Makroskopische und mikroskopische Befunde sind ähnlich wie die vorigen. Doch ist der Befund des Gehirns insofern etwas anders, als die Capillaren des Gehirns nicht so erweitert sind, offenbar weil es sich eben um weiche und kleine Fetttropfenemboli handelt; demgemäß fehlen auch Blutungen und Zerreißungen im Gehirn.

Versuch XIV: Kaninchen. 4 ccm 1 prozentiger Almateinlösung in den Herzventrikel, mit Aortendruck. Nach der Injektion zeigt das Tier ganz leichte Zuckungen der Extremitäten, bald bessert sich der Zustand. Nach einem Tage getötet.

Makroskopisch: Ohne Befund, kein Hämatom im Herzbeutel.

Mikroskopisch: Wenige Almateinemboli in Gehirn- und Nieren-Glomerulusschlingen, und noch weniger in anderen Organen.

Aus Versuch XII, XIII, XIV können wir den Einfluß der Aortenkompression bei Injektion im großen Kreislauf feststellen. Wie gewöhnlich fanden wir bei Versuch XII, XIII keine Fibrinthrombose in den



kleinen Arterien oder Capillaren (Tafel VII, Fig. 1). Wir erkennen auch bei einem Vergleich zwischen Versuch XII, XIII und XIV, daß die Krämpfe nicht durch Steigerung des Blutdrucks im Gehirn, sondern durch Reizung seitens der Almateinemboli veranlaßt werden.

Versuch XV: Kaninchen. Unter streng aseptischen Maßregeln habe ich die linksseitige Arteria carotis unterbunden, nach unten eine Querschnittwunde gemacht und durch diese in die Aorta thoracica eine etwas dickere Kanüle eingeführt; durch diese Kanüle wurden 6 ccm 5 prozentiger Almateinlösung injiziert. Anfangs traten nach der Injektion einige Zuckungen der Extremitäten ein, dann wurde das Tier allmählich ruhig. Als man das Tier nach dem Stalle bringen wollte, brachen plötzlich Krämpfe aus. Nach mehrmaligen klonischen Krämpfen erholte sich das Tier allmählich von seinem schweren Zustande. Aber das Tier ist am nächsten Tage ganz blind geworden. An demselben Nachmittag wiederholten sich die Krämpfe und endlich erfolgte nach wiederholten Krämpfen am Abend der Exitus.

Makroskopisch: Herz ziemlich stark kontrahiert. Auf der rechten Lunge bemerkt man viele stecknadelkopfgroße Blutungen. Die Leber hat überall erbsen- bis bohnengroße dunkelrote Verfärbungen. Gehirn ödematös, weich. In der rechten Zentralwindung im Thalamus und Kleinhirn sieht man punktförmige Blutungen. Die Nieren sind beide etwas asymmetrisch. In der linken Niere befindet sich ein $^1/_2$ cm großer Infarkt.

Mikroskopisch: Im Gehirn finden sich neben der Blutungsstelle besonders viel, aber auch in der linken Gehirnhälfte ziemlich viel Almateinemboli. Die kleinen Blutungen sind sehr verschieden gestaltet, die einen diffus, die anderen in der Mitte mit einer oder mehreren von Blutkörperchen freien Stellen (Tafel VI, Fig. 4). Die Blutungen sind ganz mit den bei menschlicher cerebraler Fettembolie (Gröndahl) nach Knochenfraktur auftretenden identisch. Abgesehen von den Blutungsherden kann man hier deutlich degenerierte Stellen nicht wahrnehmen. Leber und Lunge sowie Milz zeigen auch ziemlich starke Almateinembolie und auf der Oberfläche der Leber verschieden große oberflächliche Blutungen. Die Leberzellen enthalten auch überall diffuse große und kleine Fetttröpfchen. Man bemerkt in der Niere nicht nur innerhalb der Glomeruli, sondern auch in den sonstigen Capillaren und kleinen Arterien Almateinembolie. Der oben erwähnte Infarkt ist ein typisch anämischer Infarkt, welcher in seiner Umgebung eine hämorrhagische Zone hat. In den Nierenepithelien findet man herdweise fettig degenerierte Stellen. Kleine Arterien sind auch mit weißen Blutzellen stellenweise verstopft. Im Herzmuskel sieht man viele Almateinembolien und hier und da auch kleine Blutungen zwischen den Muskelfasern. Mit Osmium- oder Sudan III-Färbung kann man leichte



fettige Degeneration des Herzmuskels wahrnehmen. Fragmentatio ist nicht so deutlich. In der Magenschleimhaut multiple kleine Blutungen. Durch diesen Versuch sieht man, daß, trotzdem mit der Kanüle direkt in die Aorta thoracica die Flüssigkeit eingeführt wurde, doch ziemlich viele Almateinembolien offenbar durch die Lunge ins Gehirn gelangten. Doch ist auch viel Almateinembolie in die Bauchorgane gekommen. Als Folge der vielen Almateinembolien kamen verschiedene Degenerationserscheinungen in den Organen vor. Die Blutungen in Magen, Leber, und Lunge sind wohl als reflektorische Erscheinungen im Anschluß an die Gehirnreizung zu deuten.

Versuch XVI: Einem Kaninchen wurde der Oberschenkel aseptisch amputiert. Aus dem Femur wurden fast 2—3 g Knochenmarksubstanz gewonnen. Diese Marksubstanz wird mit 20 ccm Milch genau gemischt und daraus 10 ccm (unter Aortenkompression) in den linken Herzventrikel injiziert. Das Tier bekommt 1 Minute nach der Injektion starke Krämpfe und stirbt daran.

Makroskopisch: Keine besondere Veränderung aller Organe; kein Hämatom im Herzbeutel.

Mikroskopisch: Man findet Fettemboli im Gehirn und daneben die verschiedenen Zellen des Knochenmarkes, doch keine fibrinöse Thrombenbildung.

Hier wollten wir die etwaige zellige Embolie im Gehirn und zugleich deren Einflüsse für Thrombenbildungen eingehender untersuchen. Leider ist das Tier nach der Injektion zu schnell gestorben, als daß in den Bauchorganen eine Thrombenbildung hätte entstehen können.

Versuch XVII: 10 ccm Milch in den linken Herzventrikel, viermal mit Zwischenpausen von je einer Woche injiziert. Das Tier war immer ruhig bei den Injektionen, kein Krampf, keine krampfhaften Erscheinungen. Zuletzt an jedem Tage 10 ccm Milch hintereinander 6 Tage lang injiziert (dabei immer mit ganz leichtem Aortendruck). Nach der letzten Injektion bemerkt man leichte Zuckungen der Extremitäten. Mit Chloroform getötet.

Makroskopisch: Alle Organe nicht so stark hyperämisch; kein Hämatom im Herzbeutel.

Mikroskopisch: Gehirn zeigt keine degenerative Veränderung, keine Blutung. Niere beiderseits deutlich asymmetrisch, Oberfläche uneben. An der linken Niere sieht man deutlich eine ältere linsengroße Infarktnarbe, auch einzelne leichte fettige Degenerationen in den Epithelien der Tubuli contorti. Spärliche Fettembolie, Fettinfiltration der Leber mäßig stark. Ganz leichte Degeneration des Herzmuskels. Bei der Sektion wurde der Harn unter sorgfältiger Vermeidung einer Mischung mit Blut aus der Blase genommen. Leichte Albuminurie, kein Fett im Harn, Milz und Lunge außer geringer Fettembolie



ohne Befund. In Milz und Leber und Niere findet man stellenweise die Füllung der kleinen Arterien und Capillaren mit weißen Blutzellen, doch keine Thrombenbildung. Die genauere Untersuchung der Niere ergab folgenden Befund: Die Nierenrinde zeigt keinerlei Schrumpfung. Die Glomeruli sind z. T. völlig normal und zeigen weite, prall mit roten Blutkörperchen gefüllte Capillaren. Eine Anzahl von ihnen erscheint aber auch verkleinert, zusammengefallen, dicht, ohne Capillarfüllung; oder es sind einige Capillaren eines Glomerulus prall gefüllt, während andere Capillarschlingen zusammengefallen und dicht erscheinen. Leukocyten finden sich nicht. Ebensowenig Sklerosen der Bowmanschen Kapseln. Die Zellen der geschrumpften Glomeruli sind noch ziemlich zahlreich. Eine vollkommene glasige Verquellung ihres Stromas fehlt. Im Kapselraum findet sich gelegentlich etwas Eiweiß. An den Harnkanälchen besteht hier und da etwas sekundäre Degeneration.

Versuch XVIII: Kaninchen. Ganz wie der oben geschilderte Versuch XVII ausgeführt. Nach der vierten Injektion wurde eine künstliche Fraktur beider Oberschenkelknochen gemacht, dann folgten die letzten fünf Injektionen. Das Tier hatte nach den letzten drei Injektionen immer Zuckungen der Extremitäten, leichte klonische Krämpfe, doch erholte es sich immer allmählich. Appetit fast normal. Die rectale Temperatur fast normal. 30 Stunden nach der letzten Injektion wurde das Tier etwas unruhig, Zuckungen der Extremitäten begannen und klonische Krampfanfälle und eigentliche Drehbewegungen folgten. Dabei Pupille mäßig weit. In solchem Zustande lebte das Tier noch 10 Stunden. Vor dem Tod mehrmalige starke tonische Krampfanfälle.

Versuch XIX: Kaninchen. 4 ccm 1 prozentige Almateinlösung mit der Methode des Versuches XVIII injiziert. Das Tier bekam nach 24 Stunden von der viertletzten Injektion an gerechnet gleichartige Zuckungen und Krämpfe und starb unter solchen Umständen. Bei beiden Versuchen keine Hämatomspur im Herzbeutel. An beiden Frakturstellen des Oberschenkelknochens fand sich Pseudokallusbildung. Daneben kleiner Eitersack (vollständig abgekapselt).

Makroskopisch und mikroskopisch: Gehirn im XVIII. und XIX. Fall: ungleiche Verteilung des Fettes in beiden Hemisphären, besonders in der Schnittfläche in Thalamus oder Vierhügelgegend deutlich. Hirnsubstanz anämisch, ödematös, weich. Im XVIII. Fall finden sich multiple punktförmige Blutungen, besonders viel in der Zentral- und Parazentralwindung, dann im Thalamus opticus, Vierhügelgegend, Brücke, Stirnwindung, Temporalwindung, Kleinhirn, Medulla oblongata.

Mikroskopisch entsprechen den Blutungen eine Art multipler infarktartiger Erweichungsherde. In den kleinen Erweichungsherden gibt es einige thrombotisch mit Fibrinmasse gefüllte Blutgefäße, wobei hier



und da gleichzeitig die Embolie der Injektionsstoffe gefunden werden kann. Die Blutungen liegen meistens in der weißen Substanz, einige in der grauen Substanz. Bei dem XIX. Fall erscheinen diese Blutungen ganz wenig, nur an 2 oder 3 Stellen. Mittels der Marchischen Methode findet man hier deutlich fettige Degeneration des Gehirns. In den Piagefäßen sieht man im XIX. Falle die Almateinkörperchen, im XVIII. Falle Fetttröpfchen.

Leber im XVIII. und XIX. Fall fast gleich, etwas vergrößert. Man erblickt auf der Oberfläche mehrere dunkelrote hämorrhagische Flecken (von Hirse- bis Linsengröße). Die Konsistenz der Leber etwas derb, das Gewebe dunkelbräunlich verfärbt. Auf der Schnittfläche findet man mehrere feine schwarzrote fadenförmige Linien, welche Thrombenbildungen der kleinen Arterien entsprechen.

Mikroskopisch: Die kleinen Arterien in dem interacinösen Bindegewebe sind fast alle mit Fibrinthromben gefüllt, in denen man auch die Embolie von Injektionsstoffen wahrnehmen kann (Tafel VII, Fig. 3a, d). Die Lebercapillaren dilatiert (stellenweise bis 3—4 mal so groß), mit Blutkörperchen lückenlos gefüllt (Fig. 3b). Entsprechend den makroskopischen Hämorrhagien finden sich ausgedehnte parenchymatöse Blutungen. Innerhalb der Blutungsherde degenerieren die Leberzellen fettig (Fig. 3c und Fig. 2). In den Capillaren gibt es hier und da Embolie von Injektionsstoffen (Fig. 2a). Thrombenbildungen in den Venen sind selten. Niere: Beim XVIII. Fall anämisch, Konsistenz etwas derb, Oberfläche etwas uneben. Die Schnittfläche zeigt Trübung der Rindensubstanz; mehrere feine fadenförmige schwarzrote Linien (radial verlaufend). Die Zeichnung der Schnittfläche undeutlich.

Mikroskopisch: Die kleinen Arterien sind stellenweise mit Fibrinthromben gefüllt. In der Peripherie und Umgebung dieser Arterien sind die Epithelien der Harnkanälchen (besonders Tubuli contorti) getrübt, Kernfärbung undeutlich, das Epithel zeigt mit Osmium- und Sudan III-Färbung fettige Degeneration. In den Glomerulusschlingen erblickt man Blutungen und stellenweise Thrombenbildungen in einzelnen Schlingen. Die kleinen Capillaren zwischen den Harnkanälchen sind meistens mit weißen Blutzellen gefüllt, aber diese Befunde sind nicht überall gleich. Auch sieht man manchmal relativ gesunde Stellen. Das Bindegewebe fast intakt, nicht gewuchert, keine kleinzellige Infiltration. Beim XIX. Fall sind die Veränderungen etwas geringfügiger, aber im ganzen gleichartig, im Vergleich mit dem Fall XVIII relativ viele gesunde Stellen.

Wir haben unmittelbar nach den Sektionen die Harnblase exstirpiert und unter Vermeidung von Blutmischung den Harn von beiden Fällen untersucht. Im XVIII. Fall findet sich im Harn beinahe $2^0/_{00}$ Eiweiß und hyaline Zylinder; im XIX. Fall beinahe $0{,}5^0/_{00}$ Eiweiß.



Beide Lungen ödematös und emphysematös, etwas blutreich. Der XVIII. Fall hat auf der Oberfläche mehrere dunkelrote Hämorrhagien, welche meistens ganz flach oder höchstens 3 mm tief sind, von Punkt- bis Bohnengröße. Mikroskopisch findet man hier mehrfach Thrombenbildungen der Gefäße und zerstreut Embolie der Injektionsstoffe. Milz etwas groß, Konsistenz etwas weich, dunkelbräunlich verfärbt. Man erblickt hier auch multiple Blutungen. Die kleinen Arterien sind hier und da mit Zellthromben gefüllt. Herz gut kontrahiert.

Ganz selten sieht man Thrombenbildungen der kleinen Arterien und Capillaren. Besonders beim XVIII. Fall kann man auch Blutungen zwischen den Muskelfasern wahrnehmen. Fettige Degeneration des Herzmuskels ist bei XVIII ausgeprägt, bei XIX weniger. Hier sieht man wenig von einer Embolie der Injektionsstoffe. In beiden Fällen haben wir auch multiple Blutungen in der Magenwand und darunter die Embolie von Almatein- oder Milchkügelchen in kleinen Arterien deutlich gefunden. Schleimhautnekrosen (Stigmata) waren durch die Embolie nicht zustande gekommen. Thrombenbildungen im Magen und Darmwand sind relativ spärlich.

Die vorstehenden Untersuchungen ergeben bezüglich der Effekte ausgedehnter Capillarembolien, namentlich wenn dieselben durch Kompression der Aorta hauptsächlich auf das Gehirn lokalisiert werden, daß der Tod unter Krämpfen, oder wenigstens starke Krämpfe, Lähmungen, Erblindung, hervorgerufen werden können. Diese Erscheinungen entsprechen dem von Payr und Gröndahl entworfenen Krankheitsbild der cerebralen Fettembolie. Daß die multiple Capillarverstopfung in den Glomerulis der Nieren besonders akute Schädigungen, etwa Ödem, gesteigerte Herztätigkeit u. a. hervorrufe, habe ich nicht konstatieren können. Allerdings waren selbst bei den ausgedehnteren Embolien doch noch immer mindestens die Hälfte der Glomeruli frei von Embolien, so daß der Gesamteffekt kaum anders ausfallen konnte als etwa bei einer Totalexstirpation einer ganzen Niere. Indessen liegen im Gegensatz zu diesem Experiment die Verhältnisse bei meinen Versuchen insofern anders, als bei der Nierenexstirpation eine Niere mit völlig normalen Harnkanälchen zurückbleibt. Bei der Capillarembolie der Glomeruli wird dagegen die Ernährung der zugehörigen Harnkanälchen geschädigt werden müssen. Daß die Kanälchen tatsächlich leiden, das geht aus der von mir beobachteten Verfettung hervor, sowie aus der nachgewiesenen Albuminurie und Zylindrurie. In dieser Beziehung liegen anscheinend ähnliche Verhältnisse wie bei der Amyloidniere vor, bei welcher wir gleichfalls die zunehmende Verlegung der Glomerulusbahnen mit zunehmender, zuletzt exzessiver Verfettung und Schädigung der Tubuli contorti, Zylinderbildung und Albuminurie



kombiniert finden. Die Kollateralverbindung der Kanälchen, deren zugehöriger Glomerulus verstopft ist, ist also offenbar nicht ausreichend, um dieselben ganz intakt zu erhalten. Allerdings ist mir eine so hochgradige Veränderung der Nierenkanälchen, wie sie bei Amyloid vorkommt, nicht geglückt; es scheint demnach, als ob bei der Amyloidnephritis, abgesehen von dem multiplen Glomerulusverschluß noch andere Zustände (Ausscheidung toxischer Blutbestandteile?) im Spiele sind. Doch würde es durch spätere Versuche noch erforscht werden müssen, ob etwa durch einseitige vorherige Nierenexstirpation die Embolie der anderen Niere durch Almatein noch so weit gesteigert werden könnte (ohne besondere Beteiligung des Gehirns), daß eine noch schwerere ev. tödliche Nephritis zustande käme. Allgemeine Schädigungen durch Embolien in der Leber und der Lunge sind in meinen Versuchen nicht hervorgetreten. Ebenso fehlte Schädigung der Magenschleimhaut durch etwaige Embolie ihrer Capillaren im Sinne der Entstehung von Stigmata ventriculi, ein neuer Beweis gegen die von Payr aufgestellte und von Beneke bekämpfte Anschauung, daß diese Stigmata embolischer Natur seien.

Von lokalen Veränderungen hatten wir besonders durch die Almateininjektion wesentliche Schrumpfungen der Glomeruli bis zur vollkommenen Sklerose zu erzielen gehofft. In dieser Absicht waren die Versuche überhaupt ursprünglich angeregt worden. Es sollte untersucht werden, ob multiple Sklerose der Glomeruli zu multiplen Nierennarbenbildungen durch Schwund der zugehörigen Harnkanälchen führen würde, so daß Bilder entständen, welche etwa der Altersschrumpfniere der Menschen entsprochen und weiterhin vielleicht zu Herzhypertrophien usw. Veranlassung gegeben hätten. Diese Erwartung ist nicht in Erfüllung gegangen; die Veränderungen der Glomeruli bleiben auch bei längerer Versuchsdauer geringfügig, regelmäßige Sklerose habe ich nicht erzielen können. Diese Tatsache ist in Anbetracht der oft beobachteten prallen Verstopfung der zuführenden Gefäße durch Almateinkügelchen überraschend. Es ist unwahrscheinlich, daß die Glomeruluscapillaren noch Blut vom Vas afferens erhalten konnten, da dieses so fest durch die Emboli verstopft war; wenn sie trotzdem erhalten blieben und nur geringes Zusammenfallen der Schlingen bei guter Kernfärbung aufwiesen, so muß wohl angenommen werden, daß den an sich vollkommen lebensfähigen Endothelzellen vom Augenblick der Verstopfung des Vas afferens an Ernährungsmaterial von der Bowmanschen Kapsel oder dem Vas efferens her zugeführt wurde. Hierdurch blieben sie dauernd in ausreichendem Ernährungszustand, so daß es verständlich ist, daß ihre Veränderungen geringfügiger als diejenigen der empfindlichen Harnkanälchen gefunden wurden.

Diese Beobachtung erscheint uns recht bemerkenswert. Die lange

Dauer der Resistenz der Glomerulusschlingen nach vollständiger Verstopfung ihres zuführenden Gefäßes bei Erhaltung der Bowmanschen Kapsel ermöglicht die Reparation derselben auch dann noch, wenn die Zirkulation erst relativ spät nach der anfänglichen Verstopfung wiederhergestellt wird (z. B. durch Organisation eines kleinen Embolus, durch Resorption eines verschließenden Fettembolus usw.). Hieraus erklärt es sich wohl, daß bei einmaligen starken Überschwemmungen der Glomerulussysteme, wie z. B. bei schwerer Fettembolie, oder bei dauernder Emboliegefahr, wie z. B. bei endokarditischen Thrombenbildungen oder Thrombosen auf atheromatösen Aortenwänden bei Menschen, Schrumpfnieren als Folge etwaiger multipler Glomerulussklerosen im allgemeinen nicht zur Beobachtung kommen. Nur ganz vereinzelte Fälle dieser Art können vielleicht als Folge multipler Glomerulusembolie gedeutet werden.

In den von Justi[1]), Beneke[2]), Herzog[3]) mitgeteilten Fällen multipler hyaliner Capillarthrombose in den Glomerulusschlingen liegen die Verhältnisse wegen der offenbar besonders schweren Schädigung des Blutes und der verstopften Schlingen selbst wohl etwas anders als bei einfacher Embolie; in diesen Fällen kam es nicht zur Schrumpfung, weil der Tod anscheinend durch die massenhafte Glomerulusverstopfung zu früh eintrat; sonst würde wohl sicher die Sklerose der Glomeruli gefolgt sein.

In zweiter Linie war besonders noch die Veränderung des Gehirns nach den Capillarembolien von Interesse, weil doch gerade die Gehirnsymptome besonders stark ausgeprägt waren. Die Befunde entsprachen bei den Versuchstieren im allgemeinen denen bei Fettembolie des Menschen. Ich fand in manchen Fällen reichliche Ekchymosen, und konnte deren Entstehung aus Ruptur der durch Almateintropfen übermäßig ausgedehnten Capillaren direkt nachweisen (Fall XII). In anderen Fällen fehlte die Blutung. Ganz gleiche Verhältnisse liegen beim Menschen vor. Diese Differenzen mögen sich im Einzelfall aus besonderen Druckerhöhungen im Gefäßsystem erklären; ich vermute, daß die Blutungen erst zustande kommen, nachdem Krämpfe durch die Erregung der Hirnrinde (oder des Krampfzentrums) veranlaßt worden waren. Diese Krämpfe mit der zugehörigen Erregung des Herzens könnten dann vielleicht die Ursache der Blutungen an den durch die Embolie verstopften kleinen Gefäße sein. Vielleicht kommen auch Blutdruckerhöhungen in Betracht, welche sich auf die Schädelhöhle beschränken. Jedenfalls zeigt der eingangs von uns mitgeteilte Fall schwerster

[1]) Beitr. z. Kenntn. von hyal. Capillarthrombose in Lunge u. Niere. I. D. Marburg 1894.

[2]) Krehl - Marchand, Handb. d. allg. Path. 1913. 2, S. 219.

[3]) Beitr. z. anatom. Path. Ziegler 56 1913, Heft 1, S. 175.

Hirnfettembolie mit schweren Krämpfen, daß die capillaren Blutungen im Gehirn, wie sie von Busch, Gröhndahl u. a. beschrieben wurden (vgl. Beneke a. a. O. S. 325) nicht durch allgemeine Krämpfe hervorgerufen zu werden brauchen.

Erweichungsherde mit Fettkörnchenzellen u. a. nach der Fettembolie des Gehirns habe ich nicht beobachtet.

Weiterhin möchte ich als bemerkenswert hervorheben, daß bei meinen Versuchstieren den wiederholten Injektionen bedeutender Milchquantitäten keinerlei Erscheinungen der Anaphylaxie folgten. Die beobachteten Folgerscheinungen ließen sich ausreichend aus der Überfüllung des Capillarsystems mit Fettkügelchen zu erklären. Chemische Reizzustände (Vergiftung) lagen wohl kaum vor. Die Krankheitserscheinungen der Tiere nach den Capillarembolien des großen Kreislaufes haben bisweilen eine gewisse Ähnlichkeit mit der Eklampsia partur. der Menschen. Indessen würde es gewiß nicht richtig sein, in dieser Ähnlichkeit (Krämpfe, Eiweißausscheidung) einen Beweis zu erblicken, daß etwa die multiplen Hirnerweichungsherde oder die Lebernekrosen bei Eklampsie auf multiplen Embolien durch Placentazellen oder hyaline Thromben beruhen. Bei der Eklampsie kommt sicher als Hauptsache eine chemische Reizung durch im mütterlichen Blute auftretenden Gifte in Frage; dabei können anscheinend in einzelnen Organen (Leber, Niere, Lunge) hyaline Capillarthromben autochton entstehen (vgl. Beneke, a. a. O.). An eine multiple Verschleppung solcher Capillaremboli kann aber nicht gedacht werden.

Sind die im Vorstehenden mitgeteilten Ergebnisse meiner Versuche über Capillarembolie in dem Sinne schwererer Gewebestörungen im allgemeinen geringfügig, so ist das mit Rücksicht auf die für das Capillarsystem fast unüberwindliche Kollateralversorgung durchaus verständlich. Solange nicht, wie bei der Stase, der Abfluß von ganzen Capillarsystemen definitiv verlegt ist, ist auch eine richtige Gewebenekrose durch blande Capillarembolie nicht zu erwarten. In der negativen Richtung aber ist es gewiß bemerkenswert, wie überraschend große Massen kleiner Emboli dem Blute einverleibt werden können, ohne schwere Störungen hervorzurufen; diese Erfahrung erinnert an die gleichsinnige bei Luftembolie (vgl. die einschlägigen Angaben bei Beneke a. a. O.). Offenbar geht die Hauptmasse in die Muskeln, die Haut usw., wie die Versuche mit Aortenkompression (XII ff.) beweisen. Jedesmal habe ich den Eindruck bekommen, daß schließlich die Hirncapillarembolie zuerst zu schwereren Störungen bzw. zum Tode führte. Für die Lehre von der Fettembolie beim Menschen ist diese Anschauung indessen nur von beschränktem Wert, weil Fälle mit so großartiger Verschleppung von Fett aus den Lungencapillaren in den großen Kreislauf, wie sie der eingangs beschriebene Fall auf-



wies, sicher zu den Seltenheiten gehören. Selbst die paradoxe Fettembolie durch ein offenes Foramen ovale hindurch möchte wohl nicht oft zu ähnlichen Befunden, wie wir sie in jenem Falle erheben konnten, führen.

Als Nebenergebnisse meiner Arbeit möchte ich noch den Nachweis besonders erwähnen, daß das Almatein sich zu Versuchen, bei denen blande Capillarverstopfungen oder sonstige Fremdkörperwirkungen studiert werden sollen, in hervorragendem Maße eignet, sowie daß die Methode der direkten Injektion in das Lumen des linken Ventrikels ebenso einfach wie gefahrlos ist.

Erklärung der Tafeln V—VIII.

Die Almateinkugeln sind auf den Tafeln farblos dargestellt; ihre natürliche Farbe in den Präparaten ist leuchtend braunrot.

Tafel V.

Almateinembolie im Gehirn (Kaninchen).

Fig. 1 (Exper. XII) Almateinemboli in der Zentralwindung.
„ 2 „ „ Auf das Doppelte erweiterte Capillare.
„ 3 „ „ Haemorrhagie: bei a) Zerreißung der verstopften Capillare; bei b) Blutaustritt.

Tafel VI.

Almateinembolie im Gehirn (Kaninchen).

Fig. 1 (Exper. XII) a) Blutungen im Zentralhirn;
b) Dilatierte Piagefäße.
„ 2 „ „ Blutungen im Hirnstamm.
„ 3 „ „ Blutungen im Kleinhirn.
„ 4 (Exper. XV) a) Blutaustritte mit
b) blutungsfreien Stellen.

Tafel VII.

Fig. 1. Almateinembolie im Gehirn (Exper. XII):
a) Almateinemboli; b) Fibrinfreies Blut.
„ 2. Fettembolie der Leber und Fettinfiltration der Leberzellen (Exper. XVIII, Kaninchen):
a) Fettemboli in der Capillare.
„ 3. Desgleichen:
a) Fibrinthrombose einer Arterie;
b) Erythrocytenfüllung der Capillaren;
c) Parenchymatöse Blutung und Fettinfiltration der Leberzellen;
d) Fettembolie einer Arterie.

Tafel VIII.

Fettembolie nach Fraktur beider Unterschenkel beim Menschen.

Fig. 1. Capillarfüllung im Großhirn.
„ 2. Capillarfüllung in einem Malpighischen Körperchen der Milz.



Über entzündungserregende Stoffe im art- und körpereigenen Serum und Gewebesaft[1]).

Von

H. Dold und **A. Rados.**

(Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie an der Universität in Straßburg. Direktor: Geheimrat Uhlenhuth.)

(*Eingegangen am 30. August 1913.*)

Die Anaphylaxieforschung der letzten Jahre konzentrierte sich hauptsächlich um das Studium des von Friedberger so genannten Anaphylatoxins, d. h. eines Giftes, welches beim Zusammenbringen eines artfremden Eiweißes und komplementhaltigen Serums (mit oder ohne den betreffenden Immunkörper) entsteht.

Die Frage, ob das Anaphylatoxin in Wirklichkeit identisch ist mit dem Anaphylaxiegift, mit jenem Gifte, dessen Entstehung man im sensibilisierten Tiere nach der Reinjektion vermutet und auf dessen Wirkung man die der Reinjektion folgenden Vergiftungserscheinungen zurückführt, soll hier unerörtert bleiben. Trotz der (fraglichen) Beziehung zur Anaphylaxie, welche das Wort Anaphylatoxin präjudiziert, erscheint es vorderhand noch zweckmäßig, diese Bezeichnung für eine bestimmte Art von Giften, welche in einem homologen Serum durch Digestion mit einem artfremden Eiweiß (vornehmlich Bakterieneiweiß) entstehen, beizubehalten.

Die Wirkung des Anaphylatoxins wurde bisher in erster Linie durch direkte Einfuhr in die Blutbahn studiert. Im Vordergrund des so zu erzielenden Vergiftungskomplexes steht die krampfauslösende Wirkung des Giftes, welche von einer starken Wirkung auf das Temperaturzentrum begleitet ist. Seltener wurde das Gift intraperitoneal, sowie intracerebral, verabreicht und über eine begrenzte lokale Applikation berichtet nur Friedberger. Friedberger und Kumagai[2]) ließen Anaphylatoxin auf den isolierten Darm einwirken und konstatierten dabei eine beträchtliche toxische Wirkung, welche sich in einer raschen Abnahme der Kontraktionsfähigkeit des Darms, zum Teil

[1]) Ein Teil dieser Ergebnisse ist bereits in der Deutsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 31, kurz mitgeteilt worden.

[2]) Mikrobiologentagung, Berlin 1912.



momentanem Stillstand der Peristaltik äußerte. Über eine andere lokale Wirkung berichtete Friedberger gelegentlich einer Diskussionsbemerkung[1]), wonach er bei Kaninchen, bei denen gelegentlich von Anaphylatoxininjektionen „geringe Mengen versehentlich ins Subcutangewebe gelangten, derartige Nekrosen beobachtete, daß die Ohren vollkommen abfielen".

Neufeld und Dold[2]) [3]) haben von Anfang an die Auffassung vertreten, daß das sogenannte „Anaphylatoxin", gleichgültig, welche Beziehung es zur Anaphylaxie haben mag, bei allen Infektionsvorgängen eine Rolle spielt, da bei jeder Infektion die Vorbedingungen für die Bildung dieses Giftes gegeben sind.

Von diesem Gedanken geleitet, haben wir die lokale Wirkung des sogenannten Anaphylatoxins genauer an einem Organ studiert, das wegen seiner leichten Zugänglichkeit und großen Empfindlichkeit sich hierzu besonders eignete, nämlich am Auge, und zwar am Kaninchen- und Meerschweinchenauge.

Es sei besonders hervorgehoben, daß für solche Studien am Auge nur absolut gesunde und in keiner Weise vorbehandelte Tiere benutzt werden können, und daß insbesondere die Augen, an denen die Prüfung vorgenommen wird, völlig normal sein müssen.

Augen, die früher irgendwie vorbehandelt worden sind, reagieren, auch wenn sie wieder ganz zur Norm zurückgekehrt erscheinen, anders als wirklich normale Augen.

Technik.

Bei den folgenden Versuchen wurden die verschiedenen von den experimentell arbeitenden Ophthalmologen geübten Injektionsverfahren angewendet, nämlich:

1. Die subconjunctivale Injektion;
2. die Injektion in die Vorderkammer;
3. die Injektion in die Lamellen der Hornhaut;
4. die Injektion in den Glaskörper.

Zur Anästhesierung des Auges benutzten wir eine 1 proz. Lösung von Cocainum hydrochloricum. Eine stärkere Lösung dürfte wegen der Möglichkeit der Entstehung einer Cocain-Keratitis sich nicht empfehlen.

Zum Zwecke der Fixierung des anästhesierten Augapfels bedienten wir uns einer gewöhnlichen chirurgischen Hakenpinzette.

---

[1]) Berl. Mikrobiologische Gesellschaft, 9. I. 1912. Diskussionsbemerkung.

[2]) Neufeld u. Dold, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 24.

[3]) Dold, Das Bakterienanaphylatoxin und seine Bedeutung für die Infektion. G. Fischer, Jena 1912.



Die Injektionen nahmen wir mit einer „Mikrospritze" vor und bedienten uns dabei der dünnsten käuflichen Kanüle (Kanüle Nr. 20).

Über die subconjunctivale Injektion ist nichts Besonderes zu sagen.

Die Injektion in die Vorderkammer wird so ausgeführt, daß man nach vorausgegangener Anästhesierung mit 1 proz. Cocainlösung einige Millimeter über dem Limbus die bulbäre Bindehaut und den Musculus rectus superior mit einer Hakenpinzette faßt und so den Augapfel fixiert. Hierauf wird entsprechend dem Pupillargebiet in die Hornhaut eingestochen, um eine Verletzung der Iris und eventuellen Prolapsus iridis zu vermeiden. Nach Ablassen des Kammerwassers (ev. durch leichte Massage der Hornhaut) läßt sich leicht ca. 0,1 ccm Flüssigkeit in die Vorderkammer einbringen.

Bei der intralamellären Injektion wird nach vorausgegangener Cocainisierung in derselben Weise das Auge fixiert, wie oben beschrieben. Die Kanüle wird sodann im oberen Drittel der Hornhaut eingestochen und langsam zwischen den Lamellen der Hornhaut flach und senkrecht nach dem Zentrum zu vorgeschoben. Wenn die Kanüle ca. 0,5 mm tief in den Lamellen der Hornhaut steckt, wird die Flüssigkeit durch langsamen Druck auf den Stempel in die Hornhaut getrieben, was das Auftreten einer rundlichen grauweißen Abhebung zur Folge hat. Dieses Flüssigkeitsdepot wird meist innerhalb der folgenden 8—24 Stunden spurlos resorbiert. In der Regel bereitet es keine Schwierigkeit, auf diese Weise 0,1 ccm Flüssigkeit zwischen die Lamellen der Hornhaut zu bringen.

Bei der Injektion in den Glaskörper wird das Auge nach vorausgegangener Cocainisierung in derselben Weise gefaßt, wie oben beschrieben wurde. Die Kanüle wird sodann hinter dem Äquator eingeführt. Will man größere Flüssigkeitsmengen in den Glaskörper einspritzen, ohne Drucksteigerung zu verursachen, so empfiehlt es sich, vor der Injektion das Kammerwasser durch Punktion der Vorderkammer abzulassen.

Da selbstverständlich jede Läsion des Auges, auch die beim Anfassen und Einstechen des Auges erfolgende, Anlaß zu einer — wenn auch minimalen — lokalen entzündlichen Reizung gibt (zum Teil infolge der Wirkung des aus dem lädierten Gewebe austretenden Gewebesaftes, wie später gezeigt werden wird), so ist darauf zu achten, daß die Injektion möglichst glatt und unter Vermeidung unnötiger Gewebsläsionen erfolgt.

Die durch eine vorschriftsmäßige Injektion gesetzten Läsionen heilen stets in kurzer Zeit glatt ab.

Bezüglich unserer Versuche über das Vorkommen eines im Blute zirkulierenden entzündungserregenden Stoffes nach Einverleibung von lebenden oder abgetöteten Bakterien bzw. Bakterieneiweiß erscheinen noch einige technische Bemerkungen angezeigt.

Da es sich bei diesen Entzündungsversuchen am Auge in letzter Linie um die entzündliche Wirkung chemischer Substanzen handelt, so genügt es nicht, wenn die mit dem Auge in Berührung kommenden Instrumente, besonders die Spritze, im bakteriologischen Sinne steril, d. h. frei von lebenden Keimen sind, sondern sie müssen auch im chemischen Sinne rein, d. h. frei von allen jenen Substanzen sein, welche entweder unmittelbar oder mittelbar (durch aus ihnen gebildete Entzündungsstoffe) entzündungserregend wirken können (Eiweißlösungen).

Bei der Blutentnahme ist deshalb von der Verwendung von stark reizenden Agenzien (Xylol, Alkohol usw.) abzusehen. Die gewünschte Hyperämie wird am besten durch Eintauchen des geschorenen, rasierten und mit Seife gewaschenen und mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich abgespülten Kaninchenohres in heißes Wasser erreicht. Das Blut wird hierauf am besten mit Hilfe einer sterilen und mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespülten Spritze direkt aus einer Ohrvene entnommen. Sehr bequem ist auch die Blutentnahme aus der Schenkelvene mit Hilfe einer sterilen Spritze oder Capillare.

I. Versuche über die lokale Wirkung von homologem, mit Bakterien digeriertem Serum.

Wir haben uns zunächst davon überzeugt, daß, wenn man — bei richtiger Technik — normales homologes Serum in die Vorderkammer oder die Hornhautlamellen von Kaninchen- bzw. Meerschweinchenaugen einspritzt, das Serum resorbiert wird, ohne makroskopisch erkennbare entzündliche Erscheinungen hervorzurufen (vgl. Protokolle, Vers. Nr. 1, 2, 3). Diese Befunde bestätigen die Angaben von Sattler[1]), daß arteigenes Serum, in die Vorderkammer des Auges gespritzt, keine Entzündungen erzeugt.

Hierauf untersuchten wir die Wirkung von Bakterienaufschwemmungen, indem wir die bei den späteren Anaphylatoxinversuchen benutzten Bakterienmenge, nämlich 2 Ösen abgetöteter Prodigiosusbacillen, in 4 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung (entsprechend der im Anaphylatoxinversuch gebrauchten Serummenge) aufschwemmten und 0,1 ccm davon in die vordere Augenkammer von Kaninchen spritzten. Es zeigte sich, daß solche Bakterienaufschwemmungen in der Vorderkammer des Auges erst nach ca. 4 Stunden entzündliche Reaktionen auslösen[2]) (Vers. 4 und 5). Wir erklären uns die

[1]) Sattler, Archiv f. Augenheilk. **64**, S. 390, 1909.

[2]) Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Versuchen von Koske (Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **22**, S. 411, 1905), wonach nicht bloß lebensfähige, sondern auch abgetötete und mit Alkohol und Äther extrahierte Bakterien, Entzündungen am Auge hervorriefen, die im letzteren Falle nur leicht und vorübergehend waren.



Wirkung dieser toten Bakterien so, daß es in dem komplementhaltigen Kammerwasser[1] [2]) zur Bildung von sog. Anaphylatoxin bzw. von Entzündungsstoffen aus den eingespritzten Bakterien kommt. Bei dem geringen Komplementgehalt des Kammerwassers ist es verständlich, weshalb es erst nach ca. 4 Stunden zur Bildung einer Giftmenge kommt, welche erkennbare Entzündungserscheinungen hervorruft. Bekanntlich kommt es in vivo sonst — bei reichlichem Komplementgehalt z. B. im Peritoneum — schon nach etwa $^1/_2$ Stunde zur Giftbildung, wie zuerst Friedberger und Nathan festgestellt haben.

Nach diesen Vorversuchen gingen wir daran, die Wirkung homologer Sera nach Digestion mit Bakterien zu untersuchen.

Als Bakterien verwendeten wir meist Prodigiosusbacillen, gelegentlich auch einen Wasservibrio. Wir wählten diese Bakterien, weil wir harmlose Saprophyten haben wollten und weil die Prodigiosusbacillen (und Vibrionen) leicht und mit großer Regelmäßigkeit das Gift bilden.

Digeriert wurde meist mit 4 ccm frischen Kaninchen- bzw. Meerschweinchenserums, und zwar in der Regel 24 Stunden lang im Eisschrank, seltener 4 Stunden lang im Brutschrank. Vor der Injektion wurden die Bakterien abzentrifugiert. Natürlich wurde stets das homologe Serum eingespritzt, wissen wir doch aus den Untersuchungen Sattlers, daß heterologe Sera an sich schon Entzündungen machen.

Es zeigte sich, wie aus den Versuchen Nr. 6—10 ersichtlich ist, daß solche homologe Sera, welche eine Zeitlang mit lebenden oder toten Bakterien digeriert und dann durch Zentrifugieren von den Bakterien wieder befreit sind, in Mengen von 0,1 ccm sofort eine starke Entzündung hervorrufen, einerlei, ob man sie subconjunctival, intralamellär oder in die vordere Augenkammer spritzt. Bei der Impfung in die Vorderkammer ist in der Regel schon nach ca. 15 Minuten eine deutliche Entzündung zu konstatieren. Diese Entzündungen tragen einen sehr schweren Charakter; nicht selten kam es zur Entwicklung einer Panophthalmie.

In vivo wird es wohl nie dazu kommen, daß eine so große Giftmenge, wie sie im Reagensglasversuch gewonnen wird, auf einmal zur Wirkung gelangt. Um darum zu ermitteln, inwieweit sich diese Versuche auf die realen Verhältnisse in vivo übertragen lassen, untersuchten wir, bis zu welchen Verdünnungen diese phlogistischen Stoffe noch wirken. Wie aus Versuch Nr. 17 hervorgeht, löste eine Verdünnung von $^1/_{100\,000}$ in einer Menge von 0,1 ccm intralamellär eingespritzt, noch deut-

[1]) Miyashita (Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **47**, Ergänzungsband 1910, S. 93) stellte fest, daß im ersten Kammerwasser kein Komplement, im zweiten, nach der Entleerung des ersten, dagegen reichlich Komplement enthalten ist.

[2]) Grignolo (Pathologica anno 3, Nr. 65, 1911) zeigte, daß sich im Kammerwasser Komplement findet, aber weniger als im Blut.



liche Entzündungserscheinungen aus; dagegen waren weitere Verdünnungen wirkungslos. Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß die obige Vermutung, es könnten diese Entzündungsstoffe wegen der im lebenden Körper erfolgenden Verdünnung praktisch keine Rolle spielen, nicht berechtigt ist.

Weitere Versuche beschäftigten sich mit der Frage der Filtrierbarkeit dieser Entzündungsstoffe. Es konnte gezeigt werden, daß mit Bakterien digeriertes homologes Serum auch nach der Filtration durch ein steriles Berkefeldfilter noch stark entzündend wirkt (Vers. Nr. 18).

Es ergab sich ferner, daß diese Entzündungsstoffe sehr beständig sind. Mit Bakterien digeriertes homologes Serum erwies sich noch nach 14tägiger Lagerung im Eisschrank ebenso stark entzündungserregend wie zuvor (vgl. Vers. Nr. 15, 16 und 18). Daß es sich hierbei nicht etwa um die Wirkung nachträglich bakteriell verunreinigten Serums handelte, geht unter anderem daraus hervor, daß ein solches 14 Tage lang gelagertes Serum auch nach Filtration durch ein steriles Berkefeldfilter noch ebenso entzündend wirkte (Vers. Nr. 18).

Damit kommen wir zu der Thermostabilität dieser Entzündungsstoffe. Bekanntlich ist durch Friedberger[1]) festgestellt worden, daß das Anaphylatoxin sehr wenig beständig und thermolabil ist. Eine $^1/_2$stündige Erhitzung auf 58° C schwächte das Gift ab, eine kurzdauernde auf 65° C vernichtete das Anaphylatoxin, eine Angabe, die wir bestätigen können mit der Einschränkung, daß wir gelegentlich schon nach $^1/_2$stündiger Erhitzung auf 56° C eine Beseitigung der Anaphylatoxinwirkung (im gewöhnlichen Anaphylatoxinversuch) sahen, und eine $^3/_4$ bis 1stündige Erhitzung auf 56° C möchten wir als zur Beseitigung der akuten Anaphylatoxinwirkung in den meisten Fällen genügend bezeichnen.

Demgegenüber sind die bei gleicher Versuchsanordnung im Serum entstehenden Entzündungsstoffe sehr thermostabil. Sie vertrugen bis zu 5 Stunden lange Erhitzungen auf 56—58° C ohne merklich an Wirksamkeit einzubüßen (Vers. Nr. 11, 12, 13, 14), dagegen waren sie nach $^1/_2$—1stündiger Erhitzung auf 65° C unwirksam.

Sogar ein auf $^1/_{1000}$ verdünntes Serum, bei dem also jede Einbuße an wirksamen Stoffen deutlicher zum Ausdruck kommen mußte, wirkte nach 1stündiger Erhitzung auf 58° C noch ebenso entzündend wie vorher (Vers. Nr. 14a).

Besonders deutlich brachte der Versuch Nr. 14 den Unterschied zwischen dem Hitzeverhalten des Anaphylatoxins und der Entzündungsstoffe zum Ausdruck. Hier ist gezeigt, wie ein Serum, welches vor der Erhitzung eine tödliche Anaphylatoxindosis enthält, nach der Er-

[1]) Zeitschr. f. Immunitätsf. 4, 5.

hitzung (5 Stunden bei 56° C) in derselben Menge (4 ccm) wirkungslos ist, während 0,05 ccm davon deutliche und schwere Entzündungen hervorrufen.

Da die im Serum nach Digestion von Bakterien auftretende Giftigkeit vielfach auf die Entstehung von peptonartigen Eiweißabbauprodukten zurückgeführt wird, so untersuchten wir, welche Wirkung Peptonlösungen auf das Auge ausüben. Wir injizierten in 2 Versuchen (Vers. Nr. 19 und 20) 0,1 ccm einer 5proz. Lösung von Pepton Witte in die vordere Augenkammer ein, mit dem Erfolg, daß nur eine geringe und bald wieder abklingende Entzündung auftrat.

Wir injizierten sodann 0,1 ccm einer Verdünnung $^1/_{10000}$, also einer Peptonkonzentration, welche die im anaphylatoxinhaltigen Serum vorhandene weit übertraf (wie die Biuretreaktion zeigte), und es traten überhaupt keine entzündlichen Erscheinungen auf (Vers. Nr. 21).

Es kann also die entzündungserregende Wirkung eines mit Bakterien digerierten homologen Serums nicht durch Peptone bedingt sein.

II. Versuche über die entzündungserregende Wirkung des Conjunctivalsekrets unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Da der Conjunctivalsack schon normaliter Bakterien und Spuren von Komplement enthält, so war theoretisch die Vermutung berechtigt, daß im Conjunctivalsack geringe Mengen dieser Entzündungsstoffe vorhanden sein müssen. Das Experiment hat uns recht gegeben.

Wir wuschen den Conjunctivalsack normaler Kaninchenaugen mit Hilfe einiger Tropfen (0,3—0,5 ccm) steriler physiologischer Kochsalzlösung aus, entnahmen das auf diese Weise vermehrte und verdünnte Conjunctivalsekret und injizierten 0,1 ccm davon in die Vorderkammer und in die Cornea normaler Kaninchenaugen. Es traten in kurzer Zeit deutliche Entzündungserscheinungen auf (Vers. Nr. 29 und 30). Vermehrten wir die vermutliche Muttersubstanz dieser Entzündungsstoffe, indem wir Bakterien (abgetötete Prodigiosusbacillen) in den Conjunctivalsack brachten, so war nach 1—2 Stunden auch der Gehalt des Conjunctivalsekrets an diesen Entzündungsstoffen vermehrt (Vers. Nr. 31 und 32).

Das Auge scheint nun durch die normale und unverletzte Conjunctiva vor der Wirkung dieser geringen Mengen von Entzündungsstoffen, die sich im Bindehautsack vorfinden, geschützt zu sein; durch Einträufeln von größeren Mengen dieser Entzündungsstoffe (homologes, mit Bakterien digeriertes Kaninchenserum) konnte man höchstens eine ganz leichte Entzündung hervorrufen (Vers. Nr. 22, 23, 24).

Wir verletzten nun die Epithelschicht der normalen Cornea mit einer stumpfen Nadel kreuzförmig lineär und konnten beobachten, daß entsprechend der Tiefe der Verletzung und dem Gehalt des Conjunctival-

sekrets an solchen Entzündungsstoffen eine mehr oder weniger rasche und intensive entzündliche Infiltration der Wunde auftrat (Vers. Nr. 25, 26, 27, 28).

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, daß das Conjunctivalsekret normaler Kaninchenaugen Spuren von Entzündungsstoffen enthält, die sich mit Hilfe unserer Methode nachweisen lassen, ferner daß die Wirkung dieser im Conjunctivalsack vorhandenen Entzündungsstoffe zur Geltung kommen kann, sobald eine Epithelverletzung am Auge eintritt. Damit ist für das Auge die Möglichkeit einer „sterilen“ Entzündung nach Kontinuitätstrennung der schützenden Epithelien bewiesen. Diese Entzündung ist zwar durch Bakterien vermittelt, aber nicht bakteriell.

III. Untersuchungen über das Zirkulieren von Entzündungsstoffen im Blute von Kaninchen nach Einverleibung von Bakterien (bzw. Bakterieneiweiß).

Nach den Ergebnissen der vorausgegangenen Versuche lag es nahe, zu untersuchen, ob nach einer künstlichen Infektion Entzündungsstoffe im zirkulierenden Blute auftreten und ob es nicht möglich ist, diese Stoffe mit Hilfe unserer Methode nachzuweisen.

Wir gingen dabei so vor, daß wir zunächst Blut dem normalen Versuchskaninchen unter aseptischen Kautelen und unter Beachtung der in der Versuchstechnik genannten Punkte entnahmen. Das ausgepreßte und klar zentrifugierte Serum wurde dann einem anderen (zum Teil auch demselben) Tier zur Prüfung in die vordere Augenkammer injiziert. Nachdem wir uns von der Reizlosigkeit desselben überzeugt hatten, wurden dem Tiere Bakterien (teils lebende, teils tote) oder Bakterienfiltrate intravenös bzw. intraperitoneal einverleibt. Nach einiger Zeit (1—2 Stunden) wurde dem Tier wieder Blut entnommen und das klar zentrifugierte Serum wurde in der gleichen Weise wieder geprüft.

Stets konnten wir so konstatieren, daß in dem ursprünglich reizlosen Serum nach Einverleibung der Bakterien phlogistisch wirkende Stoffe auftraten. Das $^1/_2$—2 Stunden nach der Einverleibung der Bakterien entnommene Serum rief deutliche und starke Entzündungen hervor, wenn man es in die vordere Augenkammer eines normalen Kaninchens injizierte (Vers. Nr. 33, 34, 35).

Um dem Einwand zu begegnen, daß diese Wirkung durch die in die Blutbahn gespritzten Bakterien selbst bedingt sei, stellten wir uns eine der Bakterienblutverdünnung etwa entsprechende Bakterien-Kochsalzverdünnung her und injizierten zur Kontrolle 0,1 ccm dieser Bakterien-Kochsalzverdünnung. Auch hier zeigte sich wieder die für die Anwesenheit präformierter Entzündungsstoffe im Blut sprechende typische Erscheinung, daß die entzündlichen Reaktionen nach Injektion



des Serums viel früher und viel stärker auftraten, als nach Injektion der entsprechenden Bakterien-Kochsalzverdünnung, wo es erst zur Bildung dieser Entzündungsstoffe kommen muß (Vers. Nr. 35).

Daß es sich bei diesen Entzündungen nicht um die Wirkung geformter Elemente (Bakterien) handelt, wird einwandfrei durch den Versuch Nr. 36 bewiesen, wo wir an Stelle der Bakterien sterile filtrierte Bakterien-Kochsalzextrakte dem Versuchstier intraperitoneal einverleibten. Außerdem stellten wir zur Kontrolle eine Verdünnung derselben Filtratmenge in so viel physiologischer Kochsalzlösung her, als der Blutmenge des betreffenden Kaninchens etwa entprach.

Es zeigte das Serum des Kaninchens einige Zeit nach der Injektion des Bakterienfiltrates stark entzündliche Eigenschaften, und zwar war die Wirkung dieses Serums beträchtlich rascher und viel stärker als die der Filtrat-Kochsalzverdünnung, woraus man schließen muß, daß es sich bei der Serumwirkung nicht einfach um eine verdünnte Filtratwirkung handelt, sondern um die Wirkung von neu entstandenen Entzündungsstoffen.

Es reagieren eben nicht bloß corpusculäre Elemente (Bakterien, Präcipitate) mit dem Komplement, sondern auch gelöstes artfremdes Eiweiß (Bakterieneiweiß, Bakterienextrakte), worauf der eine von uns [Dold[1])] schon früher hinwies. Es wurde auch dort schon ausgeführt, daß es mit Bakterienextrakten (Typhus- und Prodigiosusextrakten) unregelmäßiger und seltener zur Bildung tödlicher Anaphylatoxindosen kommt, als mit den betreffenden Bakterien selbst.

Boehnke[2]) hat mit filtrierten Meningokokkenextrakten kein tödliches Gift erzielen können. Die Zahl seiner diesbezüglichen Versuche ist allerdings nicht groß. Vielleicht spricht hier auch die Art der Filtration eine Rolle. Man erhält manchmal Filtrate, in denen sich mit der Salpetersäure-Kochprobe kein Eiweiß oder nur ganz minimale Spuren nachweisen lassen. Wir verwendeten bei unseren Versuchen immer sterile Filtrate, welche eine deutliche Eiweißreaktion gaben.

Wir haben diese Versuche mit filtrierten Meningokokkenextrakten und mit Alt-Tuberkulin wiederholt. Das Ergebnis ist in den Tabellen I und II auf S. 201 zusammengefaßt.

Diese Versuche lehren wiederum, daß es mit gelöstem Bakterieneiweiß zwar auch zur Bildung von Anaphylatoxin kommt, aber viel unregelmäßiger, als mit den Bakterien selbst.

Und Versuch 36 stellt in gewissem Sinne eine Bestätigung dieser Ergebnisse in vivo dar, indem er zeigt, daß auch nach Einverleibung von filtrierten Bakterienextrakten in dem komplementhaltigen Blute Reaktionsprodukte, nämlich Entzündungsstoffe, auftreten.

[1]) Dold, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 45. 1911.

[2]) Boehnke, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **72**, H 2.

Tabelle I.

Versuche mit filtriertem Meningokokkenextrakt.

Nr.	Menge des Bakterien-extrakts ccm	Menge des frischen Meerschw.-Serums ccm	Dauer der Digestion	Injizierte Menge ccm	Gewicht des injizierten Meerschw.	Wirkung allgemein	Temp.
1	2,0	4	4h bei 37°	4	200	0	38,6
2	2,0	4	desgl.	4	190	0	37,9
3	1,0	4	desgl.	4	180	Krämpfe † 2′	—
4	1,0	4	desgl.	4	210	Kot- und Urinabgang	36,5
5	1,0	4	desgl.	4	200	desgl.	36,0
6	0,5	4	desgl.	4	200	0	37,0
7	0,5	4	desgl.	4	190	0	35,7
8	0,5	4	desgl.	4	210	Krämpfe † 3′	—
9	0,5	4	desgl.	4	200	leichte Erscheinungen	36,8

Tabelle II.

Versuche mit Tuberkulin.

Nr.	Menge des Tuberkulins ccm	Menge des frischen Meerschw.-Serums ccm	Dauer der Digestion	Injizierte Menge ccm	Gewicht des injizierten Meerschw.	Wirkung allgemein	Temp.
1	0,1 Tub. Rosenbach	4	5h bei 37°	4	180	Brechbewegung und Kotabgang	36,7
2	0,2	4	desgl.	4	210	Zittern	35,4
3	0,3	4	desgl.	4	190	desgl.	36,0
4	0,4	4	desgl.	4	200	desgl.	35,3
5	0,5	4	desgl.	4	210	desgl.	36,8
6	0,7	4	24h Eisschrank	4	210	Krämpfe, erholt sich	35,7
7	1,0 Alttuberkulin	4	desgl.	4	210	Brechbewegung und Kotabgang	36,9
8	0,1	4	desgl.	4	200	Zittern	35,8
9	0,01	4	desgl.	4	190	desgl.	35,6
10	0,001	4	desgl.	4	190	leichte Krämpfe, Zittern	35,3
11	0,001	4	4h bei 37°	4	200	0	36,9
12	0,01	4	desgl.	4	210	Zittert, sträubt die Haare, Atemnot	35,8
13	0,01	4	desgl.	4	180	Krämpfe, erholt sich	35,7
14	0,1	4	desgl.	4	190	Zittert, sträubt die Haare, Urinabgang	36,2

Wir haben nun in den folgenden Versuchen (Nr. 37 und 38) die praktische Wirklichkeit noch mehr nachgeahmt, indem wir in dem einen Auge normaler Kaninchen einen Bakterienherd setzten durch Einimpfung von lebenden oder toten Prodigiosusbacillen. Es zeigte sich dann, daß in dem vor der Infektion reizlosen Blut nach einiger Zeit (24—48 Stunden) Entzündungsstoffe auftreten, die erst einige Zeit (ca. 48 Stunden) nach der Entfernung des bakteriellen Herdes (Enucleation des Auges) wieder verschwinden. Besonders instruktiv war in dieser Hinsicht Versuch Nr. 37, wo das Blut des Versuchstieres 48 Stunden nach der Enucleation reizlos wurde, aber 72 Stunden später wieder entzündlich wirkte. Die Sektion des hierauf getöteten Tieres ergab einen unter dem Tampon in der Orbita des enucleierten Auges befindlichen Eiterherd, der wohl als Quelle der neu auftretenden Entzündungsstoffe anzusehen ist. Leider ging bei dem zweiten Versuch Nr. 38 das Tier einige Tage nach der Enucleation interkurrent ein, ehe das Tier nochmals auf das Verschwundensein der Entzündungsstoffe geprüft worden war.

Das verhältnismäßig späte Auftreten der Entzündungsstoffe nach der Infektion des Auges erklärt sich aus der auch sonst bekannten langsamen Resorption aus dem Bulbus.

Die hier mitgeteilten Versuche scheinen uns in mehrfacher Beziehung Interesse zu verdienen.

Was zunächst die Beziehung dieser Entzündungsstoffe zu dem sog. Anaphylatoxin betrifft, so hat uns — entgegen unserer ersten Auffassung[1]) — das weitere Studium dieser Frage gezeigt, daß man diese phlogistisch wirkenden Substanzen nicht mit dem von Friedberger in seinen Eigenschaften definierten sog. Anaphylatoxin identifizieren kann. Beiden gemeinsam ist die Versuchsanordnung, die Art und Bedingung ihrer Entstehung. Sie unterscheiden sich aber in wesentlichen Punkten voneinander. Das Anaphylatoxin ist unbeständig und thermolabil; die von uns beschriebenen phlogistisch wirkenden Stoffe sind sehr beständig und thermostabiler; sie sind filtrierbar und wirken noch in stärksten Verdünnungen. Dazu kommt noch, wie wir im nächsten Abschnitt zeigen werden, daß Substanzen von der gleichen phlogistischen Wirkung auch im art- und körpereigenen Gewebesaft vorhanden sind, wo doch von einem Anaphylatoxin im Sinne Friedbergers keine Rede sein kann.

Es ergibt sich daraus, daß beim Zusammenbringen von frischem Serum (ganz allgemein von komplementhaltigen Körpersäften) mit artfremdem Eiweiß (besonders Bakterieneiweiß) in dem Serum verschiedene giftige Produkte auftreten, die in ihrem Verhalten gegenüber Hitze, in ihrer Beständigkeit und in der Art ihrer Wirkung von-

[1]) Dold u. Rados, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 31. 1913.



einander differieren. Eines dieser giftigen Produkte ist das sog. Anaphylatoxin mit seiner vorwiegend krampferregenden Wirkung, ein anderes das von uns beschriebene entzündungserregende Agens. Wir nähern uns in dieser Beziehung der Auffassung von Schittenhelm und Weichardt[1]), die sich auch gegen die Annahme eines für die verschiedensten Wirkungen verantwortlichen einheitlichen Giftes aussprechen und in eingehenden Arbeiten gezeigt haben, daß bei Abspaltung verschiedener Proteine verschieden konstituierte giftige Produkte auftreten.

Speziell die Versuche über das Zirkulieren von Entzündungsstoffen im Blut der Kaninchen, nachdem ihnen eine allgemeine oder lokale Bakterieneinverleibung gemacht worden war, dürften Interesse beanspruchen, weil hier wohl zum erstenmal das Auftreten von phlogistisch wirkenden Stoffen im zirkulierenden Blut ad oculos demonstriert ist.

Was schließlich noch die klinische Bedeutung dieser Versuche anlangt, so liegt der Gedanke nahe, diese unter gewissen Bedingungen im Blute kreisenden Entzündungsstoffe zur Erklärung jener Formen von sterilen Entzündungen heranzuziehen, welche in örtlicher oder zeitlicher Entfernung vom primären Herde auftreten, wenngleich der exakte experimentelle Beweis, daß diese Stoffe unter Umständen auch von der Blutbahn aus (von innen her) wirken können, noch aussteht.

IV. Untersuchungen über die Wirkung von art- und körpereigenem Gewebesaft (Organextrakt).

Obgleich unseres Erachtens vorderhand kein Grund und kein Recht vorliegt, die wässerigen Organextrakte mit dem sog. Anaphylatoxin zu identifizieren, möchten wir doch hier Versuche über die Wirkung von art- und körpereigenen Organextrakten auf das Auge mitteilen, weil diese Untersuchungen eine Gleichheit der Wirkungen zwischen dem mit Bakterien digerierten homologen Serum und den homologen Organextrakten ergeben hat.

Es wurde — wie in Versuch 39 beschrieben — aus Kaninchenhornhaut ein wässeriger klarer Extrakt unter Wahrung aseptischer Kautelen hergestellt und 0,1 ccm davon einem Kaninchen in die Vorderkammer des Auges eingespritzt. Die Folge war, daß in relativ kurzer Zeit eine starke Entzündung auftrat.

Daß es sich hierbei nicht etwa um eine Eigentümlichkeit der Hornhaut[2]) handelt, sondern um eine allgemeine Organextraktwirkung, geht

[1]) Münch. med. Wochenschr. Nr. 16. 1911; Nr. 2, 1912. Nr. 20.

[2]) Zade hat darüber berichtet, daß er aus anaphylaktischen Hornhäuten Anaphylatoxin extrahiert habe, das entzündliche Wirkung zeigte. Hier handelte es sich offenbar auch um die Organextraktwirkung. (Verhandl. d. ophthalm. Gesellsch., Heidelberg 1913.)



aus Versuch Nr. 40 hervor, wo ein aus normaler Kaninchenlunge hergestellter Extrakt ebenso, ja noch stärker entzündlich wirkte. Der nächste Versuch Nr. 41 demonstriert, daß auch der körpereigene Gewebesaft eine solche entzündungserregende Wirkung besitzt.

In den folgenden Versuchen Nr. 42 und 43 wurde ermittelt, daß die im Gewebesaft enthaltenen Entzündungsstoffe, ebenso wie die im homologen Serum nach Digestion mit Bakterien auftretenden, thermostabil sind (vgl. Vers. 43 und 44). Sie vertrugen eine 1stündige Erhitzung auf 56° C, ohne ihrer Wirkung verlustig zu gehen.

Es unterscheidet sich in diesem Punkte die entzündungserregende Komponente des Gewebesaftes wesentlich von der gerinnungserregenden Komponente, die thermolabil ist und bei $^1/_2$—1stündiger Erhitzung unwirksam wird. Wenigstens gilt das mit Sicherheit von den hier in Betracht kommenden Kaninchenorganextrakten.

Wir haben oben öfters die Bezeichnung Gewebesaft statt Organextrakte gebraucht und glauben uns hierzu berechtigt, weil es sich nach den Untersuchungen von Dold[1]) bei der Organextraktwirkung offenbar hauptsächlich um die Wirkung des pericellulären Gewebesaftes handelt.

Von diesen Gewebesäften (Organextrakten), die in letzter Zeit viel studiert worden sind, wissen wir bis jetzt, daß sie eine gerinnungserzeugende Komponente besitzen. Die nach intravenöser Injektion von Organextrakten auftretenden akuten Todesfälle beruhen, wie Dold und Ogata[2]) festgestellt haben, auf intravaskulärer Gerinnselbildung, besonders in den Lungenarterien. Der Gewebesaft besitzt eine Kachexie erzeugende Komponente, denn man kann durch wiederholte parenterale Einverleibung geringer Dosen arteigenen Gewebesaftes bei Kaninchen eine unter Umständen zum Tode führende Kachexie erzeugen [Dold][3]). Schittenhelm und Weichardt[4]) haben diese durch arteigenes Eiweiß erzeugte Kachexie später bei ihren Studien über die biologische Wirkung bestimmter parenteral einverleibter Eiweißprodukte ebenfalls beobachtet und als proteinogene Kachexie bezeichnet.

Es zeigen nun unsere hier mitgeteilten Versuche, daß außer diesen beiden genannten Komponenten noch eine dritte, eine entzündungserregende Komponente im Gewebesaft enthalten ist.

Wenn es also z. B. am Auge zu einer Verletzung kommt, so kann allein schon der in die Wunde aus seinen präformierten Kanälen heraustretende Gewebesaft entzündungserregend wirken. Als weitere entzündungserregende Agenzien können sich dann die in die Wunde eindringenden Entzündungsstoffe des Conjunctivalsekrets hinzugesellen.

---

[1]) Dold, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 36, 1911.
[2]) Dold u. Ogata, Zeitschr. f. Immunitätsf. **13**, H. 6. 1912.
[3]) Dold, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 36. 1911.
[4]) Schittenhelm u. Weichardt, Zeitschr. f. Immunitätsf. **14**, H. 6. 1912.



Einige klinisch wohl charakterisierte, aber ätiologisch unklare Krankheitsbilder finden damit eine plausible Erklärung. Wir möchten hier nur auf die Hornhautgeschwüre mit bakteriologisch völlig negativen Befunden, ferner auf die nach aseptischen perforierenden Verletzungen der Hornhaut eintretenden Entzündungen hinweisen. In diesen Fällen kann der aus der Wunde austretende Gewebesaft einmal die Keratitis und weiterhin (dadurch, daß der Gewebesaft [Wundsekret] in die vordere Augenkammer fließt) eine Entzündung des Uvealtraktus verursachen, wobei als zweites entzündungserregendes Agens noch der aus dem Bindehautsack eindringende Entzündungsstoff in Betracht kommt.

Natürlich kann in jedem Augenblick diese sterile Entzündung durch das Eindringen belebter Keime kompliziert werden, und in der Wirklichkeit werden häufig alle drei entzündungserregenden Faktoren (die Entzündungsstoffe des Gewebesaftes, die des Conjunctivalsekrets und die lebenden Bakterien) mit- oder nacheinander in Aktion treten.

Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die entzündungserregende Wirkung des art- und körpereigenen Gewebesaftes nicht bloß für das Auge, sondern für alle Organgewebe gilt, wenngleich hier im einzelnen Fall der Nachweis schwerer oder überhaupt nicht gelingen dürfte.

Nach dem Gesagten erscheint auch der Schluß berechtigt, daß der bei jedem Trauma aus seinen präformierten Kanälen austretende Gewebesaft die Ursache der sog. traumatischen sterilen Entzündungen bildet.

Protokolle.

1. Versuch.

Kaninchen Nr. 1.

Rechtes Auge: 0,1 ccm normales Eigenserum in die Vorderkammer; linkes Auge: 0,1 ccm intralamellär.

Wirkung. Rechtes Auge: Nach ½ Stunde: Stichkanal etwas graulich; Kammerwasser klar; Iris normal; Pupille weit, reagiert gut.

Nach 7 Stunden: Status idem.

Nach 48 Stunden: Stichkanal in der Hornhaut sichtbar, im übrigen ganz normale Verhältnisse.

Linkes Auge: Nach 24 und 48 Stunden: Stichkanal sichtbar, sonst normale Verhältnisse.

2. Versuch.

Meerschweinchen Nr. 1.

Rechtes Auge: 0,1 ccm normales Meerschweinchenserum in die Vorderkammer.

Wirkung. Nach ½ Stunde: Infiltration des Stichkanals.

Nach 7 Stunden: Stichkanal graulich, sonst alles normal.

Nach 24 Stunden: Auge reizlos.



3. Versuch.

Kaninchen Nr. 2.

Rechts Auge: 0,1 ccm normales Kaninchenserum in die Vorderkammer.

Wirkung. Nach 2 Stunden: Stichkanal sichtbar, sonst alles normal.

Nach 23 Stunden: Bulbäre Bindehaut weiß, Auge völlig reizlos.

4. Versuch.

Kaninchen Nr. 3.

2 Ösen abgetöteter Prodigiosusbacillen werden in 4 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Hiervon wird 0,1 ccm in die Vorderkammer gespritzt.

Wirkung. Nach $^1/_2$ Stunde: Stichkanal angedeutet, im übrigen nichts Anormales zu bemerken.

Nach $4^1/_2$ Stunden: Hornhautoberfläche glatt und glänzend. Iriszeichnung leicht verschwommen. Pupille mittelweit, reagiert.

Nach 24 Stunden: Mäßige conjunctivale Injektion, Pupille entrundet, eng, reagiert kaum, Iris gequollen, hyperämisch. Iriszeichnung verwaschen. Vorderkammer ungleich tief.

5. Versuch.

Kaninchen Nr. 4.

Erhält dieselbe Prodigiosusaufschwemmung wie Kaninchen Nr. 3 in die Vorderkammer.

Wirkung. Nach 1 Stunde: Stichkanal graulich verfärbt, Iris normal, Pupille weit, reagiert prompt.

Nach 6 Stunden: Beginnende Iritis, Pupille mittelweit, reagiert nur träge.

Nach 24 Stunden: Starke conjunctivale Erscheinungen; die Umgebung des Stichkanals ist graulich verfärbt, Iris verschwommen, Pupille enge, reagiert nicht.

6. Versuch.

Kaninchen Nr. 2.

2 Ösen durch 1stündige Erhitzung auf 56° C. abgetöteter Prodigiosusbacillen werden 24 Stunden lang mit 4 ccm frischem normalem Kaninchenserum (Eigenserum) im Eisschrank digeriert; hierauf wird von dem klar zentrifugierten sterilen Serum 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges gebracht.

Wirkung. Nach $^1/_2$ Stunde: Hornhautoberfläche glatt und glänzend; Stichkanal graulich verfärbt; Kammerwasser trübe; Pupille eng und entrundet; Iris hyperämisch, Zeichnung leicht verschwommen.

Nach $4^1/_2$ Stunden: Starke conjunctivale Injektion und Chemosis der tarsalen und bulbären Bindehaut. Hornhaut matt, Kammerwasser flockig; einige kleine Präcipitate an der Hinterfläche der Hornhaut; Pupille eng, zackig, zahlreiche hintere Synechien, Reaktion aufgehoben. Iris überall mit grauweißlichem Exsudat bedeckt, starke Photophobie.

Nach 24 Stunden: Hochgradige Chemosis der Bindehaut. Die Umgebung des Stichkanals zeigt mächtige Infiltration; die ganze Hornhaut ist milchig getrübt. In der Vorderkammer ein 2 mm hohes Hypopyon. Im Pupillargebiet liegt ein weißgrauer Exsudatpfropfen.

7. Versuch.

Kaninchen Nr. 2a.

Bakterienanaphylatoxin wird wie in Versuch 6 hergestellt.

0,1 ccm des anaphylatoxinhaltigen Serums werden in die Vorderkammer des linken Auges injiziert.

Wirkung. Nach $^1/_2$ Stunde: Starke Infiltration des Stichkanals; enge und entrundete Pupille; Iris hyperämisch.



Nach 7 Stunden: Starke conjunctivale Injektion; trübes Kammerwasser; reichliches Präcipitat; zahlreiche kleine Blutgefäße an der Iris sichtbar; Pupille vertikal oval, reagiert nicht.

Nach 48 Stunden: Hornhaut matt und graulich; starke Exsudation in der Vorderkammer; Hypopyon.

Nach 3 Tagen: Starke Chemosis der Bindehaut; Chemosis hat weiter zugenommen.

8. Versuch.

Meerschweinchen Nr. 2.

Bakterienanaphylatoxin ebenso hergestellt wie bei Versuch 6, nur mit dem Unterschied, daß statt des Kaninchenserums das homologe Meerschweinchenserum genommen wurde.

0,05 ccm des anaphylatoxinhaltigen Meerschweinchenserums werden in die Vorderkammer des linken Auges injiziert.

Wirkung. Nach 2 Stunden: Starke conjunctivale Injektion; die Umgebung des Stichkanals graulich verfärbt; Kammerwasser trübe.

Nach 24 Stunden: Hornhautoberfläche matt; Vorderkammer mit Eiter ausgefüllt; Iris nicht sichtbar.

9. Versuch.

Kaninchen Nr. 5.

Bakterienanaphylatoxin, hergestellt wie bei Versuch 6.

Von dem anaphylatoxinhaltigen Kaninchenserum wird 0,05 ccm intralamellär in die Hornhaut injiziert.

Wirkung. Nach 1/2 Stunde: Ausgesprochene Chemose der Bindehaut; keine vollständige Resorption der injizierten Flüssigkeit.

Nach 12 Stunden: Injizierte Flüssigkeit resorbiert; Lichtscheu; Chemose hat zugenommen; am oberen Rande der Hornhaut ziehen einige tiefe Gefäße senkrecht nach abwärts; das obere Drittel der Hornhaut ist porzellangrau.

Nach 48 Stunden: Typische Randvascularisation; starke Keratitis parenchymatosa; die ganze Hornhaut ist matt und porzellanartig; die Umgebung des Stichkanals ist mächtig infiltriert.

Nach 72 Stunden: Alle Erscheinungen gesteigert; Bindehaut ektropinisiert.

10. Versuch.

Kaninchen Nr. 6.

Bakterienanaphylatoxin, hergestellt wie bei Versuch Nr. 6.

Von dem anaphylatoxinhaltigen Kaninchenserum werden 0,1 ccm subconjunctival in das rechte Auge injiziert.

Wirkung. Nach 2 Stunden: Bulbäre und tarsale Bindehaut stark gerötet, hochgradige Chemose.

11. Versuch.

Kaninchen Nr. 6.

Bakterien anaphylatoxin, hergestellt wie früher.

Das anaphylatoxinhaltige Kaninchenserum wird 1 Stunde lang auf 57° C. erhitzt; hierauf wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges injiziert.

Wirkung. Nach 1/2 Stunde: Conjunctivale Injektion und deutliche Iritis.

Nach 5 Stunden: Die entzündlichen Erscheinungen haben zugenommen; Hypopyonbildung.

Nach 20 Stunden: Starke Chemose. Vorderkammer mit Eiter vollkommen ausgefüllt; Iris nicht sichtbar.



12. Versuch.

Kaninchen Nr. 7.

Das anaphylatoxinhaltige Kaninchenserum wird 5 Stunden lang bei 56—57° C. gehalten; hiervon wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des rechten Auges injiziert.

Wirkung. Nach 5 Stunden: Leichte conjunctivale Reizung; deutliche Iritis. Pupille mittelweit; reagiert nicht.

13. Versuch.

Von demselben 5 Stunden lang auf 56° C. erhitzten anaphylatoxinhaltigen Kaninchenserum (vgl. Versuch 12) wird 0,1 ccm intralamellär eingespritzt in das linke Auge des Kaninchens Nr. 7.

Wirkung. Nach 12 Stunden: Lider zugekniffen; am oberen Rand der Hornhaut beginnende typische Randvascularisation.

Nach 24 Stunden: Grauliche Infiltration der oberen Hornhauthälfte.

Nach 48 Stunden: Die ganze Hornhaut ist graulich infiltriert. Besonders stark ist die Trübung in der Umgebung des Stichkanals.

14. Versuch.

Meerschweinchen Nr. 3.

4 Ösen abgetöteter Prodigiosusbacillen werden mit 9 ccm frischem Meerschweinchenserum 4 Stunden lang im Brutschrank digeriert. Von dem klar zentrifugierten Serum werden 4 ccm einem Meerschweinchen von 210 g Gewicht intravenös injiziert; Wirkung: † 2′ unter Krämpfen und mit typischem Befund. Die übrigen 5 ccm Serum werden 5 Stunden lang bei 56—58° C. gehalten; hierauf werden wiederum 4 ccm einem Meerschweinchen von 200 g Gewicht intravenös gegeben; Wirkung: 0. Sodann werden je 0,05 ccm des erhitzten Serums in beide Augen (Vorderkammer) von Meerschw. Nr. 3 injiziert.

Wirkung. Nach 3 Stunden: An beiden Augen Stichkanal infiltriert; starke conjunctivale Reizerscheinungen; Iriszeichnung verschwommen.

Nach 6 Stunden: Alle entzündlichen Erscheinungen haben zugenommen; beiderseits starke Exsudationen in der Vorderkammer, besonders rechts.

Nach 18 Stunden: Status idem.

Versuch 14a.

4 Ösen einer 24stündigen Kultur eines Wasservibrio wurden mit 8 ccm frischen Kaninchenserums 24 Stunden lang im Eisschrank digeriert. Von dem klar zentrifugierten Serum wurde eine Verdünnung 1 : 1000 hergestellt. Diese Verdünnung wurde 1 Stunde lang auf 57,0° C. erhitzt, und hierauf, nachdem sie wieder abgekühlt war, in einer Menge von 0,1 ccm in die Vorderkammer beider Augen von Kaninchen Nr. 7a injiziert.

Wirkung. Nach 4 Stunden: Beiderseits starke Rötung und Chemose der Bindehaut, Lichtscheu, Iriszeichnung verschwommen, Iris geschwollen, Pupille entrundet, im Pupillargebiet grobes Exsudat.

Versuch 14b.

2 Ösen einer 24stündigen Agarkultur von Staphylococcus albus werden mit 4 ccm frischem normalem Kaninchenserum 20^h lang im Eisschrank digeriert. Von dem klar zentrifugierten Serum werden 4 Portionen à 0,5 ccm gemacht. Die 1. Portion wird nicht erhitzt; die 3 andern werden $^1/_2$ und 1 Stunde lang bei 65° gehalten.

Es erhält Kaninchen 14c in die Vorderkammer des linken Auges 0,1 ccm der nicht erhitzten Portion.



Wirkung. Nach 1 Stunde: Iritis. Exsudat in der Vorderkammer. Dasselbe Tier erhält in die Vorderkammer des rechten Auges 0,1 ccm der $^1/_2$ Stunde auf 65° erhitzten 2. Portion.

Wirkung. Nach 4 Stunden: Iriszeichnung verwaschen, Pupille eng, reagiert nur schwach.

Kaninchen 14d erhält rechts 0,1 ccm der $^1/_2$ Stunde auf 65° erhitzten Portion und links 0,1 ccm der 1 Stunde auf 65° erhitzten Portion.

Wirkung: Beiderseits keine entzündliche Reaktion.

15. Versuch.

Kaninchen Nr. 8.

Bakterienanaphylatoxin, ebenso hergestellt, wie früher beschrieben.

Das anaphylatoxinhaltige Serum wird 6 Tage lang im Eisschrank aufbewahrt; hierauf werden 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges gespritzt.

Wirkung. Nach 1 Stunde: Kammerwasser rein; Pupille mittelweit.

Iriszeichnung leicht verschwommen.

Nach 6 Stunden: Iris geschwollen, Pupille mittelweit; reagiert träge.

Nach 24 Stunden: Schwellung noch stärker, Pupille eng, reagiert nicht; Kammerwasser trübe, flockig; Hypopyon.

Nach 14 Tagen besteht noch eine schwere, eitrige Iridocyclitis.

16. Versuch.

Kaninchen Nr. 9.

Ebenso hergestelltes Bakterienanaphylatoxin. Das anaphylatoxinhaltige Kaninchenserum wird 14 Tage lang im Eisschrank aufbewahrt. Hierauf wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges injiziert.

Wirkung. Nach 1 Stunde: Kammerwasser rein, Pupille mittelweit; reagiert träge.

Nach 8 Stunden: Lichtscheu, Stichkanal stark infiltriert, trübes Kammerwasser; Iris geschwollen.

Die Vorderkammer wird punktiert und das Kammerwasser mikroskopisch und kulturell untersucht.

Es erwies sich als steril.

Nach 24 Stunden: Die entzündlichen Erscheinungen haben zugenommen; Hypopyon.

17. Versuch.

Wie früher gewonnenes Bakterienanaphylatoxin (2 Ösen abgetötete Prodigiosusbacillen mit 4 ccm frischem Kaninchenserum 20 Stunden lang im Eisschrank digeriert). Von dem klar zentrifugierten Serum werden mit steriler physiologischer Kochsalzlösung Verdünnungen $^1/_{100}$; $^1/_{1000}$; $^1/_{10\,000}$; $^1/_{100\,000}$ und $^1/_{1\,000\,000}$ gemacht.

Kaninchen Nr. 9a erhält je intralamellär in das linke Auge 0,1 ccm der Verdünnung $^1/_{100}$ und in das rechte Auge 0,1 ccm der Verdünnung $^1/_{1000}$.

Auf beiden Augen traten schwere Entzündungen auf; eine Abschwächung der Wirkung war nicht zu konstatieren.

Kaninchen Nr. 10 erhält intralamellär in das linke Auge 0,1 ccm der Verdünnung $^1/_{10\,000}$; in das rechte Auge 0,1 ccm der Verdünnung $^1/_{100\,000}$.

Wirkung. Nach 24 Stunden: Am linken Auge eine Keratoiritis, Pupille eng, entrundet; viele hintere Synechien. Am rechten Auge: Infiltration des Stichkanals, beginnende Randvascularisation, feine hauchförmige Trübung des Hornhautparenchyms.

Kaninchen Nr. 11 erhält intralamellär in die linke Hornhaut 0,1 ccm der Verdünnung $^1/_{1\,000\,000}$.



Wirkung. Abgesehen von einer minimalen Infiltration des Stichkanals bleibt das Auge normal.

18. Versuch.

Wie früher hergestelltes Bakterienanaphylatoxin; das anaphylatoxinhaltige Kaninchenserum wird 14 Tage lang im Eisschrank aufbewahrt, hierauf durch ein steriles Berkefeldfilter filtriert. Von dem filtrierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des rechten Auges von Kaninchen Nr. 12 gebracht.

Wirkung. Nach 4 Stunden: Chemose der Bindehaut; trübes Kammerwasser; Iris geschwollen; Pupille eng und entrundet.

In das linke Auge desselben Tieres wird intralamellär 0,1 ccm eines 24stündigen frischen, durch ein Berkefeldfilter filtrierten anaphylatoxinhaltigen Kaninchenserums gespritzt.

Wirkung. Nach 4 Stunden ausgesprochene Keratoiritis mit Chemose der Bindehaut. Dasselbe filtrierte anaphylatoxinhaltige Serum wird 1 Stunde lang bei 56° C gehalten; hierauf wird 0,1 ccm intralamellär in das linke Auge von Kaninchen Nr. 13 injiziert.

Wirkung. Nach 4 Stunden Chemose der Bindehaut; beginnende Randvascularisation.

Nach 12 Stunden Trübung der Hornhaut, starke Infiltration des Stichkanales; verschwommene Iris; Pupille eng, reagiert nicht.

19. und 20. Versuch.

Von einer 5proz. Lösung von Pepton Witte in steriler physiologischer Kochsalzlösung wird je 0,1 ccm Kaninchen Nr. 14 in die Vorderkammer beider Augen gespritzt.

Wirkung. Nach 2 Stunden: keine Erscheinungen.

Nach 7 Stunden: leichte Chemose. Iris ein wenig geschwollen; Pupille mittelweit, reagiert träge; Kammerwasser klar.

Nach 20 Stunden: Entzündungserscheinungen haben abgenommen; Pupille weit, reagiert gut.

Nach 32 Stunden: Auge völlig normal.

21. Versuch.

Es wird eine Lösung von Pepton Witte in physiologischer Kochsalzlösung 1 : 10 000 hergestellt.

Hiervon erhält Kaninchen Nr. 14a 0,1 ccm in die Vorderkammer des rechten Auges.

Wirkung. Nach 6 Stunden ist das Auge ganz reizlos; ebenso nach 24 Stunden.

22., 23. und 24. Versuch.

Wie früher hergestelltes anaphylatoxinhaltiges Kaninchenserum wird Kaninchen Nr. 15, 16 und 17 tropfenweise und in wechselnder Menge in den Conjunctivalsack gebracht. Es zeigten sich teils gar keine, teils nur geringe entzündliche Erscheinungen.

25. Versuch.

Bei Kaninchen Nr. 18 wird an beiden Augen mit einer stumpfen Nadel kreuzförmig lineär die Epithelschicht der Hornhaut abgeschabt. Hierauf wird in den Bindehautsack des linken Auges anaphylatoxinhaltiges homologes Serum (das, wie früher beschrieben, gewonnen wurde), eingeträufelt. Das rechte Auge erhält nichts.

Wirkung. Nach 1 Stunde zeigt das linke Auge Lichtscheu und starke Tränenabsonderung; am rechten Auge ist nichts Besonderes zu bemerken.

Nach 5 Stunden ist am linken Auge am Grund die Abschabung eine makroskopisch deutlich erkennbare graue Infiltration vorhanden, während am rechten Auge eine viel leichtere und nur mit der Lupe erkennbare Infiltration besteht.

Nach 18 Stunden finden sich am linken Auge im Parenchym der Hornhaut mit bloßem Auge sichtbare streifenförmige graue Trübungen entlang den Verletzungslinien. Das rechte Auge ist reizlos, der Defekt völlig epithelisiert.

26., 27. und 28. Versuch.

Diese Versuche (Kaninchen Nr. 19, 20 und 21) stellen Wiederholungen des im Versuch Nr. 25 beschriebenen Experimentes dar. Das Ergebnis war dasselbe; es stellte sich stets an dem Auge, in dessen Bindehautsack nach der Verletzung anaphylatoxinhaltiges homologes Serum geträufel twurde, eine viel intensivere Infiltration der Wundränder ein als auf dem anderen Auge (Kontrolle). 2 mal kam es auf dem Versuchsauge zu einer Keratitis superficialis.

29. Versuch.

Der Bindehautsack eines normalen Kaninchenauges wird nach Einträufeln von ca. 0,3—0,5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung mittels einer Capillarpipette ausgespült. Das so gewonnene Sekret wird zentrifugiert und 0,1 ccm der klaren Flüssigkeit wird demselben Tiere (Kaninchen Nr. 22) in die Vorderkammer des anderen Auges eingespritzt.

Wirkung. Nach $^1/_2$ Stunde starke conjunctivale Erscheinungen, verschwommene Iris, enge Pupille.

Nach 4 Stunden trübes Kammerwasser, Pupille sehr eng, reagiert nicht.

30. Versuch

stellt eine Wiederholung des Versuches Nr. 29 dar (Kaninchen Nr. 23). Das Ergebnis war dasselbe.

31. Versuch.

Kaninchen Nr. 24 erhält 1 Öse bei 56° C abgetöteter Prodigiosusbacillen in den Bindehautsack des linken Auges gebracht.

Nach ca. $1^1/_2$ Stunden wird der Inhalt des Bindehautsackes — wie in Versuch Nr. 29 beschrieben — mit ca. 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen; die so gewonnene Flüssigkeit (ca. 0,4 ccm) wird zentrifugiert und von der klaren Flüssigkeit wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des rechten Auges eingespritzt.

Wirkung. Nach $^1/_2$ Stunde: Pupille eng, entrundet, Kammerwasser ein wenig getrübt, Iriszeichnung verschwommen.

Nach 2 Stunden: Starke conjunctivale Injektion, Zunahme aller genannten Entzündungserscheinungen.

Nach 5 Stunden: Iris stark geschwollen, in der Vorderkammer etwas Exsudat.

32. Versuch

stellte eine Wiederholung des im Versuch Nr. 31 beschriebenen Experimentes dar (Kaninchen Nr. 25). Das Ergebnis das gleiche.

33. Versuch.

Einem normalen Kaninchen Nr. 26 wurden aus der Ohrvene unter Wahrung aseptischer Kautelen ca. 6 ccm Blut entnommen und in einem sterilen Röhrchen aufgefangen. Nach ca. $^1/_4$ Stunde wird von dem klar ausgepreßten und zentrifugierten Serum 0,1 ccm entnommen und einem anderen normalen Kaninchen Nr. 27 in die Vorderkammer des rechten Auges gespritzt.

Hierauf wurde dem Kaninchen Nr. 26 eine Aufschwemmung von 4 Kulturen abgetöteter Prodigiosusbacillen intravenös in die Ohrvene eingespritzt.



Nach 1 Stunde ist das Tier moribund; es wird ihm sofort unter Wahrung steriler Kautelen Blut entnommen; dasselbe wird abzentrifugiert, das klare zentrifugierte Serum ist etwas hämolytisch.

Von diesem Serum wird dem Kaninchen Nr. 27 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges gespritzt.

Wirkung. Nach 3 Stunden: Rechtes Auge zeigt geringe Infiltration des Stichkanals, sonst normale Verhältnisse.

Linkes Auge: Starke Chemosis; Pupille eng, reagiert nicht; Iriszeichnung verschwommen; die Vorderfläche der Iris ist teilweise mit Exsudat bedeckt.

34. Versuch.

Einem normalen Kaninchen Nr. 28 werden aus der Ohrvene unter Wahrung aseptischer Kautelen ca. 6 ccm. Blut entnommen und in einem sterilen Röhrchen aufgefangen. Nach ca. 20 Minuten wird von dem klar ausgepreßten und zentrifugierten Serum 0,1 ccm entnommen, und einem anderen normalen Kaninchen Nr. 29 in die Vorderkammer des rechten Auges gespritzt.

Hierauf wurde dem Kaninchen Nr. 28 eine Aufschwemmung von 6 Kulturen abgetöteter Prodigiosusbacillen in 8 ccm Kochsalzlösung intravenös in die Ohrvene eingespritzt. Das Tier ist nach 4 Stunden moribund, und wird steril entblutet. Von dem klar ausgepreßten und zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges bei Kaninchen Nr. 29 eingespritzt.

Wirkung. Nach 4 Stunden: Rechtes Auge[1]): Leichte conjunctivale Entzündungserscheinungen, verschwommene Iriszeichnung.

Linkes Auge. Starke conjunctivale Injektion, Iritis mit Exsudatbildung.

35. Versuch.

Einem normalen Kaninchen Nr. 30 (Gewicht 2400 g) wird eine Aufschwemmung von 2 Kulturen abgetöteter 24stündiger Prodigiosusbacillen in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös in die Ohrvene injiziert. Nach 1 Stunde wird das Tier steril entblutet, und daß ausgepreßte Serum klar zentrifugiert. Inzwischen wird dieselbe Menge abgetöteter Prodigiosusbacillen in 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung — eine Menge, welche etwa der Blutmenge eines Kaninchens von 2400 g entspricht — aufgeschwemmt. Die Aufschwemmung wird ebenso lange wie das Serum zentrifugiert.

Nunmehr erhält Kaninchen Nr. 31 in das rechte Auge (Vorderkammer) 0,1 ccm der Prodigiosuskochsalzaufschwemmung und in die Vorderkammer des linken Auges 0,1 ccm des Serums von Kaninchen 30 eingespritzt.

Wirkung. Nach 15 Minuten: Rechtes Auge: Pupille mittelweit, reagiert prompt.

Linkes Auge: Pupille mittelweit, reagiert nicht.

Nach $^3/_4$ Stunden: Rechtes Auge: Status idem.

Linkes Auge: Iriszeichnung etwas verschwommen.

Nach $1^1/_2$ Stunden. Rechtes Auge: Status idem.

Linkes Auge: Leichte, aber ausgesprochene Iritis.

Nach 14 Stunden: Beiderseits Iritis mit Exsudat in Vorderkammer.

36. Versuch.

6 Kulturen Prodigiosusbacillen (24stündig) werden mit 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, rasch in einem Salz-Eis-Gemisch gefroren, und rasch wieder bei 60° C aufgetaut. Die Prodigiosusaufschwemmung wird dann durch Asbest, und hierauf durch ein steriles Berkefèldfilter filtriert. Das völlig

[1]) Hier war durch ein Versehen des Dieners das Ohr vor der Blutentnahme mit Xylol abgerieben worden.



klare Filtrat gibt beim Erhitzen in angesäuertem (4 proz. Essigsäure) Zustand Spuren einer Eiweißreaktion.

6 ccm des Filtrats werden einem normalen Kaninchen Nr. 32 (Gewicht 2070 g) intraperitoneal eingespritzt. Dieselbe Menge (6,0 ccm) des Filtrats wird mit 166 ccm physiologischer Kochsalzlösung (gleich der einem Kaninchen von 2700 g etwa entsprechenden Blutmenge) verdünnt.

Dem Kaninchen Nr. 32 wird eine Stunde nach der intraperitonealen Injektion des Bakterienfiltrats aus der Ohrvene unter Wahrung aseptischer Kautelen Blut entnommen. Von dem ausgepreßten, klar zentrifugierten Serum wird 20 Minuten nach der Blutentnahme Kaninchen Nr. 33 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges eingespritzt, während in die Vorderkammer des rechten Auges 0,1 ccm der B.-Filtrat-Kochsalzverdünnung gegeben wird.

Wirkung. Nach $2^1/_2$ Stunden: Linkes Auge. Iriszeichnung verschwommen, Iris geschwollen, Papille eng, am unteren Papillarrand eine Exsudation, Photophobie.

Rechtes Auge: Kammerwasser klar, Iris leicht geschwollen, aber Zeichnung sichtbar. Papille eng, reagiert.

Nach 6 Stunden. Linkes Auge: Im Pupillargebiete eine grauweiße Membran.

Rechtes Auge: Kammerwasser etwas getrübt.

Nach 20 Stunden: Linkes Auge: Hornhautoberfläche infiltriert.

Rechtes Auge: Im Pupillargebiet eine grauweißliche Membran.

Nach 20 Stunden: Linkes Auge: Status idem. Die Exsudatenmembran verschließt das ganze Pupillargebiet.

Rechtes Auge: Iriszeichnung normal, Pupille maximal weit. Die Membran liegt zusammengerollt im Pupillargebiet (innen und unten).

Kaninchen Nr. 32 geht nach 4 Stunden ein, die bakteriologische Untersuchung der Peritonealflüssigkeit ergibt Sterilität.

37. Versuch.

Einem normalen Kaninchen Nr. 34 werden aus der Ohrvene unter Wahrung aseptischer Kautelen ca. 5 ccm Blut entnommen. Von dem klar zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer (zum Teil auch intralamellär) des rechten Auges desselben Tieres gespritzt.

Wirkung. Nach 2, 8 und 24 Stunden ist und bleibt das Auge völlig reizlos.

In das linke Auge desselben Kaninchens Nr. 34 werden je 0,1 ccm einer lebenden Prodigiosusbacillenaufschwemmung (eine Kultur in 5,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt) intralamellär und in die Vorderkammer gespritzt.

Am folgenden Tage wird dem Kaninchen Nr. 34 steril Blut aus der Ohrvene entnommen und 0,1 ccm des klar zentrifugierten Serums Kaninchen Nr. 35 in das linke Auge (Vorderkammer) gespritzt.

Wirkung: Nach 2, 8 und 24 Stunden ist und bleibt das Auge völlig reizlos.

Inzwischen hat sich an dem linken Auge des Kaninchens Nr. 34 eine schwere Panophthalmie entwickelt.

Am 4. Tage nach der Infektion des linken Auges von Kaninchen Nr. 34 findet eine zweite Blutentnahme aus der Ohrvene unter Wahrung aseptischer Kautelen statt. Von dem klar zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des rechten Auges von Kaninchen Nr. 35 eingespritzt.

Wirkung: Nach 4 Stunden Iris geschwollen, Papille entrundet, reagiert nicht, Kammerwasser trübe.

Nach 6 Stunden. Feine Exsudatsmembran im Pupillargebiet.

Nach 18 Stunden: Status idem.

Am fünften Tage nach der Infektion des linken Auges von Kaninchen Nr. Nr. 34 findet eine dritte sterile Blutentnahme statt. Von dem klar zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges von Kaninchen Nr. 36 eingespritzt.

Wirkung: Nach 1 Stunde: Iris geschwollen, Iriszeichnung verschwommen, die Oberfläche der Iris mit Exsudat belegt.

Nach 4 Stunden: Vorderkammer mit Exsudat ausgefüllt.

Nach 18 Stunden: Starke Keratoiritis mit Exsudation in die Vorderkammer.

Das bei der letzten Blutentnahme gewonnene Serum wurde bakteriologisch untersucht. Die Kulturen blieben steril.

Sofort nach der erwähnten letzten Blutentnahme wurde das primär mit lebenden Prodigiosusbacillen infizierte Auge in Äthernarkose enucleiert.

I. Blutentnahme, 24 Stunden nach der Enucleation.

Kaninchen Nr. 34 wird wiederum Blut steril aus der Ohrvene entnommen. Von dem klar zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des rechten Auges von Kaninchen Nr. 36 gespritzt.

Wirkung. Nach $1^1/_2$ Stunden: Chemose, verschwommene Iris, Exsudat in der Vorderkammer.

Nach 6 Stunden: Chemose hat abgenommen, Pupille ist weiter, im übrigen Status idem.

Nach 20 Stunden: Chemose zurückgegangen, Exsudat resorbiert.

Die bakteriologische Untersuchung des verimpften Serums ergab Sterilität.

Dasselbe Serum wurde 2 Stunden lang bei 57° C erhitzt, dann wurde dem Kaninchen Nr. 37 in das linke Auge (Vorderkammer) 0,1 ccm des erhitzten Serums injiziert.

Wirkung. Nach 2 Stunden conjunctivale Injektion, Iritis.

Nach 4 Stunden Status idem.

Nach 20 Stunden: Nur minimale Iritis, Pupille noch eng, reagiert nicht.

II. Blutentnahme, 48 Stunden nach der Enucleation.

Kaninchen Nr. 34, wird wiederum aus der Ohrvene steril Blut entnommen. Von dem klar zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm Kaninchen Nr. 38 in die Vorderkammer des linken Auges injiziert.

Wirkung: Nach 2, 8 und 24 Stunden ist das Auge völlig reizlos.

III. Blutentnahme, 72 Stunden nach der Enucleation.

Kaninchen Nr. 34 wird nochmals aus der Ohrvene steril Blut entnommen. Von dem klar zentrifugiertem Serum wird 0,1 ccm Kaninchen Nr. 38 in die Vorderkammer des rechten Auges gespritzt.

Wirkung. Nach 4 Stunden: Starke conjunctivale Reizerscheinungen, Iriszeichnung verschwommen, Pupille eng, reagiert nicht.

Das Kaninchen Nr. 34 wird getötet. Die Sektion ergibt das Bestehen eines eitrigen Entzündungsherdes in der Orbita des enucleierten Auges unter dem Tampon.

38. Versuch.

Einem normalen Kaninchen Nr. 39 wurde aus der Ohrvene mit einer sterilen Spritze direkt Blut entnommen. Von dem klar zentrifugierten Serum wurde 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges desselben Kaninchens eingespritzt.

Wirkung. Nach 4, 8 und 24 Stunden ist das Auge reizlos.

Nun werden diesem Kaninchen 5 Ösen bei 56° C abgetöteter Prodigiosusbacillen, in 0,2 ccm physiologischer Kochsalzlösung, in den Glaskörper des linken Auges gespritzt.

Nach 36 Stunden wird diesem Kaninchen steril mit einer Spritze aus der



Ohrvene Blut entnommen. Von dem klar zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des rechten Auges desselben Kaninchens eingebracht.

Wirkung. Nach 2 Stunden: Verschwommene Iriszeichnung, Pupille eng, entzündet, reagiert nicht. Im Pupillengebiet Exsudatmembran.

Nach 14 Stunden: Starke Iritis, Exsudation.

Nach 60 Stunden findet wiederum eine Blutentnahme unter Wahrung aseptischer Kautelen aus der Ohrvene des Kaninchens Nr. 39 statt. Von dem klar zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges von Kaninchen Nr. 40 eingespritzt.

Wirkung. Nach 1 Stunde: Starke Iritis, trübes Kammerwasser. Das Pupillargebiet mit einer Exsudatmembran ausgefüllt.

Nach 4 Stunden: Die Vorderkammer ist vollständig mit einem graulichen Exsudat ausgefüllt, die geschwollene Iris ist nur in den peripheren Teilen zu sehen.

Nach 84 Stunden findet wiederum eine Blutentnahme aus der Ohrvene des Kaninchens Nr. 39 statt. Von dem klar zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des rechten Auges von Kaninchen Nr. 40 eingebracht.

Wirkung. Nach $^1/_2$ Stunde: Chemose der Bindehaut, Iris geschwollen, Iriszeichnung verschwommen.

Nach 3 Stunden: Starke Chemose, trübes Kammerwasser, Iris verschwommen, im Pupillargebiet eine feine Exsudatmembran.

Sofort nach der erwähnten Blutentnahme wird das primär mit abgetöteten Prodigiosusbacillen infizierte Auge in Äthernarkose enucleiert.

I. Blutentnahme, 24 Stunden nach der Enucleation.

24 Stunden nach der Enucleation findet eine neue sterile Blutentnahme aus der freigelegten Schenkelvene des Kaninchens Nr. 39 statt. Von dem klar zentrifugierten Serum wird 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges eines normalen Kaninchens Nr. 42 eingespritzt.

Wirkung. Nach 24 Stunden: Starke conjunctivale Injektion, Iriszeichnung verschwommen, enge und entrundete Pupille. In der Vorderkammer befindet sich eine starke Exsudation.

Tier stirbt 4 Tage nach der Enucleation interkurrent.

39. Versuch.

Das Auge eines normalen Kaninchens wird enucleiert, die Hornhaut wird abpräpariert, mit einer Schere unter Wahrung aseptischer Kautelen zerkleinert und im Mörser mit ca. 2 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung zerrieben. Hierauf wird filtriert und von der klaren überstehenden Flüssigkeit wird 0,1 ccm in die Vorderkammer von Kaninchen Nr. 43 injiziert.

Wirkung: Nach 2 Stunden starke conjunctivale Injektion; Iris geschwollen.

Nach 10 Stunden Kammerwasser trüb, im Pupillargebiet feines genaues Exsudat.

Nach 24 Stunden: Pupille eng, zackig; zahlreiche hintere Synechien; Iris vorgewölbt, die Zeichnung ganz verschwommen.

Zu unserer eigenen Kontrolle wurde die Vorderkammer punktiert und bakteriologisch (mikroskopisch und kulturell) untersucht; sie erwies sich als steril.

Nach 48 Stunden zeigen alle Entzündungserscheinungen noch eine weitere Steigerung.

40. Versuch.

Bei einem normalen Kaninchen wurde 1. von der Lunge und 2. von der Hornhaut ein Extrakt mit steriler physiologischer Kochsalzlösung hergestellt (1 Lunge wurde mit 10 ccm NaCl-Lösung, 1 Cornea mit 2 ccm NaCl-Lösung extrahiert). Von den klar zentrifugierten Extrakten wurden je 0,1 ccm in die Vorderkammer



beider Augen von Kaninchen Nr. 44 gespritzt und zwar in das linke Auge 0,1 ccm Hornhautextrakt, in das rechte Auge 0,1 ccm Lungenextrakt.

Wirkung. Nach 3 Stunden: Linkes Auge zeigt starke conjunctivale Injektion und Sekretion; verschwommene Iriszeichnung; entrundete Pupille.

Rechtes Auge zeigt Chemosis der Bindehaut; geschwollene Iris; entrundete enge Pupille.

41. Versuch.

Bei Kaninchen Nr. 45 wird das linke Auge enucleiert; aus der Hornhaut des linken Auges wird sofort mit 0,5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung ein Extrakt hergestellt, von dem, nach kurzem Zentrifugieren, 0,1 ccm in die Vorderkammer des rechten Auges gebracht wird.

Wirkung. Nach 4 Stunden starke Chemosis der Bindehaut; Hornhaut trübe; Pupille sehr eng, reagiert nicht; Vorderfläche der Iris ist mit Exsudat bedeckt.

42. Versuch.

Es wird — wie beschrieben — aus Lunge und Hornhaut eines normalen Kaninchens je ein Extrakt hergestellt. Die klar zentrifugierten Extrakte werden 1 Stunde lang auf 56° C erhitzt. In die Vorderkammer des linken Auges, von Kaninchen 46 wird 0,1 ccm des erhitzten Hornhautextraktes, in die Vorderkammer des rechten Auges 0,1 ccm des erhitzten Lungenextraktes gebracht.

Wirkung: Nach 24 Stunden: Linkes Auge zeigt ausgesprochene Chemosis, das obere Drittel der Hornhaut ist graulich infiltriert; hochgradige Iritis.

Rechtes Auge zeigt eine schwere Keratoritis.

43. Versuch.

Von einem normalen Kaninchen wird aus 1 Lunge ein wässeriger Extrakt hergestellt (die Lunge wird zerschnitten und mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung extrahiert). Der klar zentrifugierte Extrakt wird 1 Stunde lang auf 56° C erhitzt; hierauf werden 5 ccm des erhitzten Extraktes einem Kaninchen Nr. 47 von ca. 2400 g Gewicht intravenös innerhalb 30 Sekunden eingespritzt.

Wirkung: Das Tier zeigt keinerlei Erscheinungen und überlebt. Von demselben erhitzten Extrakt wird nunmehr 0,1 ccm in die Vorderkammer des linken Auges von Kaninchen Nr. 47 eingebracht.

Wirkung: Nach 4 Stunden: Pupille stark verengt, reagiert nicht; deutliche Iritis; trübes Kammerwasser.

Nach 48 Stunden: Iris geschwollen, Iriszeichnung verschwommen, Kammerwasser etwas aufgehellt.

44. Versuch.

Von einem normalen Kaninchen wird aus 1 Lunge ein wässeriger Extrakt hergestellt, indem wieder 1 Lunge zerschnitten und mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung extrahiert wird. In einem Vorversuch wird festgestellt, daß von dem klar zentrifugierten Extrakt 3,0 ccm bei intravenöser Injektion innerhalb 2 Minuten ein normales Kaninchen von 2500 g Gewicht töten. Nunmehr wird der übrige Extrakt (7 ccm) $1^1/_2$ Stunden lang auf 56° C erhitzt. Von dem erhitzten Extrakt werden 5 ccm einem normalen Kaninchen von 2430 g Gewicht injiziert.

Wirkung: Das Tier zeigt keine Erscheinungen und überlebt.

Hierauf wird 0,1 ccm desselben erhitzten Extraktes Kaninchen Nr. 48 in die Vorderkammer des linken Auges gebracht.

Wirkung. Nach $^1/_2$ Stunde: Pupille enge und entrundet.

Nach 4 Stunden: Iris stark geschwollen, Zeichnung verschwommen; Im Pupillargebiet und in der Vorderkammer befindet sich grauliches Exsudat. Auf der Hinterfläche der Hornhaut zahlreiche feine Präcipitate.

Nach 20 Stunden: Die Entzündung hat noch zugenommen; starke ciliare Injektion.



Zur Kontrolle unseres sterilen Arbeitens wurde die Vorderkammer punktiert und das so gewonnene Exsudat mikroskopisch und kulturell untersucht. Es erwies sich als steril.

Zusammenfassung.

Durch Impfungen in die Vorderkammer bzw. Hornhautlamellen des Auges von Kaninchen und Meerschweinchen (Impfdosis 0,1 ccm) konnte folgendes festgestellt werden:

1. Arteigenes Serum ruft am Auge des homologen Tieres keine Entzündung hervor.

2. Bakterienaufschwemmungen und filtrierte Bakterienextrakte erzeugen am Auge Entzündungen, welche nach ca. 4—8 Stunden erkennbar werden.

3. Dagegen erzeugt homologes Serum, welches eine Zeitlang (ca. 4 Stunden bei 37° C oder 24 Stunden im Eisschrank) mit lebenden oder toten Bakterien digeriert, und hierauf durch Zentrifugieren von den Bakterien befreit worden ist, in das Auge eingebracht schon nach ca. 15 Minuten eine deutliche und starke Entzündung.

4. Die entzündungserregende Wirkung, welche das homologe Serum nach dem Kontakt mit Bakterien aufweist, ließ sich noch in Verdünnungen von 1 : 100 000 nachweisen.

5. Die entzündungserregende Wirkung eines mit Bakterien digerierten homologen Serums scheint nicht durch Peptone bedingt zu sein.

6. Das entzündungserregende Agens ließ sich auch noch nach Filtration durch ein steriles Berkefeldfilter deutlich nachweisen.

7. Es konnte gezeigt werden, daß ein frisches Meerschweinchenserum, welches mit Bakterien 24 Stunden lang im Eisschrank digeriert war und hierauf bei intravenöser Injektion sich im Tierversuch als anaphylatoxinhaltig erwies, durch mehrstündige Erhitzung auf 56—58° C seine Giftigkeit im Anaphylatoxinversuch verliert, aber seine entzündungserregende Eigenschaft beibehält.

8. Das entzündungserregende Agens ist demnach hitzebeständiger als das Anaphylatoxin und zwar auch in starken Verdünnungen (1:1000), es vertrug eine 5stündige Erhitzung auf 56—58° C.

9. Das entzündungserregende Agens ist sehr beständig, es vertrug eine 14tägige Lagerung im Eisschrank, ohne an Wirksamkeit merklich einzubüßen.

10. Im normalen Conjunctivalsack konnte mit Hilfe unserer Methode dieses entzündungserregende Agens in Spuren nachgewiesen werden.

11. Es konnte durch Einbringen abgetöteter Bakterien in den Conjunctivalsack vermehrt werden.

12. Es konnte gezeigt werden, daß die Wirkung dieses im Conjunctivalsack normaliter vorhandenen entzündungserregenden Agens erst bei Verletzungen des Auges zur Geltung kommt, je nach der Tiefe der Verletzung und der Menge des Agens.



13. Es besteht demnach die Möglichkeit einer durch das genannte Agens vermittelten sterilen Entzündung.

14. Es konnte gezeigt werden, daß im Blute von Versuchstieren nach Einverleibung von lebenden oder toten Bakterien bzw. Bakterieneiweiß dieses entzündungserregende Agens eine Zeitlang zirkuliert.

Verursachte man bei einem normalen Kaninchen einen lokalen bakteriellen Herd (durch Einimpfung von lebenden oder toten Bakterien in das Auge), so konnte nach einer gewissen Zeit in dem vorher normalen reizlosen Serum das Auftreten dieses entzündungserregenden Agens festgestellt werden. Dasselbe verschwand nach einer gewissen Zeit nach operativer Entfernung des bakteriellen Herdes (Enucleation des Auges).

Diese unter gewissen Bedingungen im Blute zirkulierenden Entzündungsstoffe können zur Erklärung jener Formen von sterilen Entzündungen, welche in örtlicher oder zeitlicher Entfernung vom primären Herde auftreten (besonders auch zur Erklärung der sympathischen Entzündungen) herangezogen werden.

15. Art- und körpereigener Gewebesaft (wässeriger Organextrakt) ruft ebenfalls eine starke und rasch einsetzende Entzündung hervor.

16. Das entzündungserregende Agens des Gewebesaftes ist ebenfalls in hohem Grade thermostabil im Gegensatz zu der gerinnungserregenden Komponente des Gewebesaftes.

17. Der Nachweis eines entzündungserregenden Agens im körpereigenen Gewebesaft legt es nahe, daß die sog. traumatischen sterilen Entzündungen auf der Wirkung des ausgetretenen Gewebesaftes beruhen.

Es treten also beim Zusammenbringen von frischem Serum (komplementhaltigen Körpersäften) mit artfremdem Eiweiß, besonders Bakterieneiweiß, in dem Serum verschiedene giftige Produkte auf, die sich in der Art der Wirkung und ihrem Verhalten gegenüber Erhitzung voneinander unterscheiden. Das sog. Anaphylatoxin enthält Gifte verschiedener Wirkung und wahrscheinlich auch verschiedener Konstitution. Durch Erhitzen und Lagern läßt sich die krampferzeugende Komponente von der entzündungserregenden trennen. Ebenso kann man die entzündungserregende Komponente der Gewebesäfte (Organextrakte) von der gerinnungserregenden durch Erhitzen bei geeigneten Temperaturen trennen.

Diese phlogistisch wirkenden Stoffe, welche sich im normalen art- und körpereigenen Gewebesaft fertig vorfinden und im frischen homologen Serum nach Digestion mit artfremdem Eiweiß (besonders Bakterieneiweiß) entstehen, möchten wir aus praktischen Gründen und nur um die Gemeinsamkeit der Wirkung zum Ausdruck zu bringen, als Phlogistine bezeichnen, ohne damit irgend etwas bezüglich der noch unbekannten chemischen Konstitution dieser Stoffe präjudizieren zu wollen.



Untersuchungen (mit Hilfe der Weichardtschen Reaktion) über die Beeinflussung der Katalysatorentätigkeit des Blutes und von Gewebeflüssigkeiten im Kindesalter.

Von

Dr. Ernst Stettner,
Assistenzarzt.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik, Erlangen.)

Mit 7 Textfiguren.

(*Eingegangen am 18. September 1913.*)

Vor kurzem hat Weichardt mit seinen Schülern eine Methode bekanntgegeben, welche es gestattet, Eiweißspaltprodukte unbekannter Herkunft nachzuweisen. Es fand sich, daß organische Katalysatoren, z. B. der nach einem bestimmten Verfahren dargestellte Blutkatalysator, sowie auch anorganische Katalysatoren, wie kolloides Osmium, in ganz bestimmter Weise durch derartige Spaltprodukte beeinflußt werden. Wie unterdessen von anderen Autoren bestätigt, gilt das Gesetz, daß diese Katalysatoren durch kleine Dosen von Eiweißabbauprodukten angeregt, durch große Dosen in ihrer Wirksamkeit gehemmt werden. Es ist somit eine Methode gefunden, auf indirekte Weise, durch die Beeinflussung von Katalysatoren das Vorhandensein von Eiweißspaltprodukten zu erkennen.

Die Ausführung dieses Nachweises lehnt sich zweckmäßig an die von Chodat und Bach angegebene Jodkalistärkemethode an, weil man in dieser die quantitativ exakte, titrimetrische Jodbestimmung benützen kann. 5 ccm eines Gemisches von 1,2 g löslicher Stärke und 2,0 g Jodkali in 1000 ccm destilliertem Wasser gelöst, werden mit 2 ccm Terpentinölwassers vereinigt, durch Abgabe von Sauerstoff aus dem an Peroxyden reichen Terpentinölwasser, wird die Bildung von blauer Jodstärke erreicht. Nach Einwirken von $^1/_2$ Stunde Dauer wird mit $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung bis zur Farblosigkeit titriert, man benötigt hierzu meist 2—3 ccm. Der Verbrauch an Natriumthiosulfat gibt das Maß für die in $^1/_2$ Stunde gebildete Jodstärke. Der Blutkatalysator wird nach Weichardt folgendermaßen dargestellt: etwa 10 ccm Venenblut werden von Serum befreit, der Blutkuchen mehrmals mit frischer steriler physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und dann die Blutkörperchen in frisch destilliertem Wasser aufgelöst. Diese Blutlösung wird in flache Petrischalen ausgegossen und im Faust-Heimschen Apparat oder mit Hilfe einer „Föhn"-Luftdouche getrocknet, die Temperatur soll



37° niemals übersteigen. Jetzt wird der getrocknete Blutkatalysator mit einem Spachtel zusammengeschabt und davon 0,1 g in 50 ccm frisch destillierten Wassers gelöst, es empfiehlt sich anfänglich das H_2O tröpfchenweise zuzusetzen und mit dem Trockenblut in einem Schälchen zu verreiben. Der trockene Blutkatalysator erhält längere Zeit seine Wirksamkeit, doch empfiehlt es sich, ihn immer frisch zu verwenden, zumal er sich in älterem Zustande schlechter auflöst; eine völlige Lösung ist dann nur nach Zusatz von einigen Tropfen $^1/_{10}$ n-NaHO zu erreichen. Für die vorliegenden Untersuchungen ist fernerhin häufig noch kolloidales Osmium als Katalysator verwandt, dasselbe liefert wie alle anderen notwendigen Substanzen die Firma Grübler & Co., Leipzig; zu unseren Versuchen war es so eingestellt, daß 3 ccm mit 5 ccm Jodkalistärkelösung und 2 ccm Terpentinölwasser nach $^1/_2$ stündiger Einwirkung durch etwa 6 ccm Natriumthiosulfatlösung wieder farblos wurden.

An Stelle des Terpentinölwassers könnte man natürlich eine Reihe anderer sauerstoffreicher Substanzen setzen, alle diese Versuche führten jedoch stets zu dem Ergebnis, daß das Terpentinölwasser allen Ersatzmitteln überlegen ist, weil es unbeeinflußt nur wenig Sauerstoff abgibt, bei Einwirken von Katalysatoren jedoch sehr reichlich, so daß bei der Titration immer große Ausschläge vorhanden sind. Ein gewisser Nachteil besteht allerdings darin, daß das O-Abgabevermögen des Terpentinölwassers nicht jeden Tag das gleiche ist, es können die gefundenen Werte demnach nur innerhalb einer Versuchsreihe verglichen werden.

Nach den Untersuchungen von Weichardt läßt sich mit Hilfe obenbeschriebener Methode nachweisen, daß „bei verschiedenen im Tierversuch erzeugten akuten Proteotoxikosen und bei ebensolchen von Menschen, bei denen die parenterale Verdauung von Eiweiß eine Rolle spielt, die Katalysatorentätigkeit des Hämoglobins gegenüber dem Normalen meist angeregt ist“. Seine Untersuchungen erstrecken sich in der Hauptsache auf anaphylaktische Erscheinungen, auf den Körperzustand nach Verbrennungen und in der Schwangerschaft. Auch Engelhorn berichtet, daß in der Schwangerschaft der Blutkatalysator im Vergleich zu dem bei dem bei Nichtschwangeren meist angeregt ist.

Das Material, welches mir zur Verfügung stand, beschränkte in gewissem Sinne meine Fragestellung. Es wurde zunächst einigen Säuglingen Blut aus der Vene entnommen und in entsprechender Weise gewaschen und getrocknet. Verschiedene Verdauungsstörungen des Säuglingsalters zeigten in dem Verhalten des Blutkatalysators anscheinend ungesetzmäßige Schwankungen. Es lag in der Natur der Versuchsanordnung, daß wir hierüber keine großen Versuchsreihen anstellen konnten, denn einem an sich geschwächten Säugling entnimmt man nur ungern wiederholt das wertvolle Blut. In 3 Fällen von Spasmophilie

und latenter Tetanie fand sich der Blutkatalysator dem normalen gegenüber konstant erniedrigt. Folgende Zahlen belehren darüber ohne weiteres.

Normalblut Z.	Spasmophilie Pf.	= L.	Lat. Tetanie S.
3,46	2,92	2,98	3,16

Die Ausschläge, die sich hier zeigen, sind weit außerhalb der Fehlergrenze. Die Werte entsprachen etwa dem klinischen Bilde, indem Pf., dessen Blutkatalysator am stärksten gelähmt war, das schwerste Krankheitsbild bot. Es ist selbstverständlich, daß aus diesen 3 Fällen keine bindenden Schlüsse gezogen werden können. Versuche, die eine Konstanz dieser Erscheinung beweisen sollen, müssen solange aufgeschoben werden, bis die Wintermonate wieder die entsprechenden Fälle liefern. Das Wesen der Spasmophilie ist ja bei weitem noch nicht geklärt, obenerwähnter Befund könnte die Basis zur Deutung der Versuche von Freudenberg und Klocmann abgeben, welche beim Studium des Spasmophilieproblems die Oxydationsprozesse erniedrigt fanden. Man könnte annehmen, daß eben durch den Mangel oder durch die Schädigung der Blutkatalysatoren die Oxydationsprozesse herabgesetzt würden.

Wenn auch nach unseren Versuchen Beziehungen der Spasmophilie zur Anaphylaxie unwahrscheinlich waren, da ja im anaphylaktischen Zustand meist eine Anregung des Blutkatalysators vorhanden ist, so war es doch von besonderer Wichtigkeit, besonders da in neuerer Zeit manche Ernährungsstörungen der Säuglinge als anaphylaktische Reaktion gegen Kuhmilch gedeutet werden, zu wissen, wie sich verschiedene Milcheiweißkörper gegenüber dem Blutkatalysator überempfindlicher Tiere verhalten.

Für den spasmophilen Zustand ist wegen ihres deletären Einflusses die Kuhmilchmolke von besonderer Bedeutung. Die Kuhmilchmolke wurde in bekannter Weise durch Pegnin gewonnen. Um für spätere Versuche ein möglichst konstantes Präparat zu besitzen, trockneten wir den nach Ätherextraktion gewonnenen Rückstand der Molke und gewannen nach Verreiben ein feinkörniges Pulver, welches sich selbst nach Zusatz von etwas N-Sodalösung schwer in Wasser löste. In gleicher Weise verfuhren wir mit dem Casein. Am 1. III. 1913 wurden eine Reihe von jungen Meerschweinchen mit je 0,1 g auf 5 ccm H_2O des so gewonnenen Molkeneiweißes und Caseins subcutan sensibilisiert. Die Reinjektion versuchten wir anfangs mit den gleichen Lösungen und bekamen damit schöne anaphylaktische Zustände. Später entschlossen wir uns, reine Kuhmilchmolke und gut gewaschene Caseinaufschwemmung (Pegninmilch) zur intravenösen Reinjektion zu verwenden, da wegen der schlechten Löslichkeit unserer Trockenpräparate durch Einwirkung cor-



pusculärer Elemente leicht Fehler hätten entstehen können. Allerdings mußten wir jetzt einen weiteren Gesichtspunkt berücksichtigen. Molke, sowohl wie Caseinaufschwemmung sind selbst starke Katalysatoren, wie es für Kuhmilchmolke aus nebenstehender Kurve ersichtlich ist.

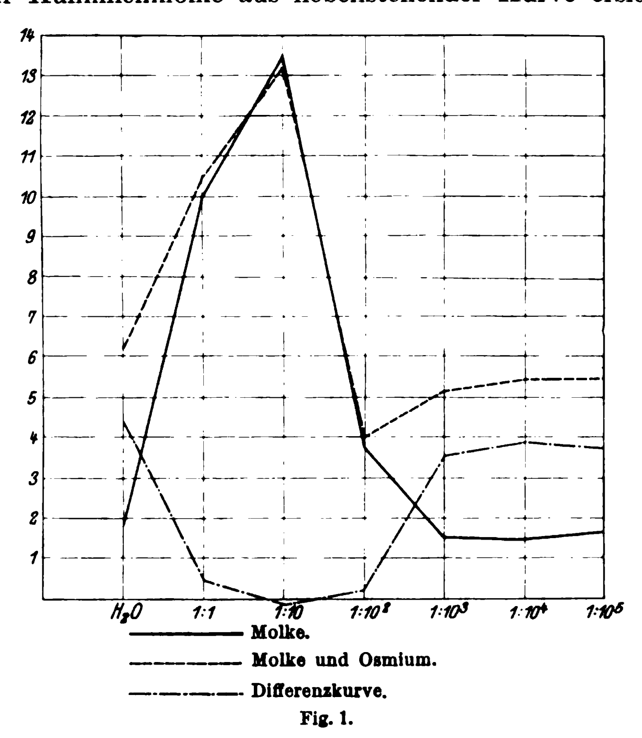


Fig. 1.

Durch die intravenöse Injektion wurde das Blut unserer Tiere mit reichlich Katalysatoren überschwemmt, was sich bei der Titration des Blutkatalysators deutlich bemerkbar machte, es mußten demnach stets das Blut eines sensibilisierten und reinjizierten Tieres, das Blut eines Tieres, dem nur kurz vor der Tötung in gleicher Weise Molke oder Casein injiziert war und das Blut eines unbehandelten normalen Meerschweinchens berücksichtigt werden. Im folgenden einige Typen:

Meerschweinchen 63. ♀ Gew. 265 g. Am 1. III. 13 mit 0,1: 5,0 Trockenmolkeneiweiß sensibilisiert, am 3. IV. 13 mit 1 ccm frisch bereiteter Kuhmilchmolke reinjiziert, nach 1/2 Minute typischer anaphylaktischer Shock, rascher Verfall. Sofortige Entblutung nach Eröffnung des Thorax nach Herausnahme einer enorm geblähten Lungenhälfte. Verarbeitung des Blutes in oben beschriebener Weise.

Kontrollmeerschweinchen 63a. ♂ Gew. 346 g, unvorbehandelt, bekommt in gleicher Weise 1 ccm Molke intravenös, keine Krämpfe, Entblutung nach 12 Min. aus den Lungengefäßen.

Normal-M.	M. 63 a	M. 63
3,44	3,60	3,77

Prüfung des Blutkatalysators am 4. IV. 13.



Bei dem (anaphylaktischen) Tiere 63 wurde also durch den anaphylaktischen Shock, d. h. durch die akute Einwirkung der beim raschen Abbau des Molkeneiweißes entstandenen Eiweißspaltprodukte eine Anregung des Blutkatalysators erzielt.

Meerschweinchen 56. ♂, 335 g Gew. Am 1. III. Sensibilisierung durch subcutane Einverleibung von 0,1 : 5,0 Trockencasein, am 8. IV. intravenöse Reinjektion von 0,5 ccm frisch bereiteter Caseinaufschwemmung. Nach $^1/_2$ Minute typische anaphylaktische Krämpfe, Temperatur sinkt von 36,8 auf 36,0. Entblutung wie oben, kolossale Lungenblähung.

Kontrollmeerschweinchen 56a. ♀, Gew. 320 g, unvorbehandelt, erhält am gleichen Tage 0,5 ccm Caseinaufschwemmung wie oben intravenös. Entblutung aus den Lungengefäßen nach 25 Minuten, keine Lungenblähung.

Prüfung des Blutkatalysators am 10. IV. 13.

Normal-M.	M. 56a	M. 56
4,15	4,31	4,23

Für diesen Fall wäre eine mäßige Hemmung der Katalysatorentätigkeit zu verzeichnen. Sie erklärt sich folgendermaßen: Nach dem vorher schon gefundenen Gesetze, daß geringe Mengen von Eiweißspaltprodukten, wenn sie auf den Blutkatalysator nur kurze Zeit einwirken, eine Steigerung des organischen Katalysators bedingen, während größere Mengen und längere Einwirkungszeit Lähmung zu bedingen pflegen, ist es wohl denkbar, daß wir auch bei gewissen Stadien der Anaphylaxie nur geringe Anregungswerte, ja sogar Lähmung beobachten, denn es sind drei Faktoren, von denen unser Katalysator abhängig ist: 1. die Zeit der Einwirkung, 2. die Quantität, und 3. die Qualität der freiwerdenden Eiweißspaltprodukte.

Dieses inkonstante Verhalten der Reaktion je nach dem Grade der Anaphylaxie macht sie zur Untersuchung des Problemes, ob Spasmophilie und Anaphylaxie in Beziehungen stehen, ungeeignet. Nach unseren vorliegenden Untersuchungen können wir also darüber keine Entscheidung treffen.

Wie früher schon angedeutet, ist die Entnahme von mehreren Kubikzentimetern Blut bei Säuglingen eine mißliche Sache, wenn sie öfters wiederholt werden muß. Ich war daher bestrebt, die Blutentnahme zur Katalysatorenprüfung auf ein Minimum einzuschränken und entschloß mich, das Blut, wie es durch Einstich aus der Fingerbeere quillt, zur Reaktion zu verwenden. Mit einer Pipette, welche auf 20 cmm und 2 ccm geeicht ist, stellte ich mit Hilfe frisch destillierten Wassers eine Blutverdünnung 1 : 100 her und prüfte diese auf ihre katalysatorischen Fähigkeiten in einer größeren Versuchsreihe.




Datum	Name	Alter	Katalysatorenwert	Hb %	Diagnose
13. 5. 13	2 ccm H_2O	—	3,10	—	—
1.	F. D.	4 Mt.	4,09	83	Handphlegmone, Atrophie.
2.	A. H.	1 J.	3,76	—	Pemphigus rec.
3.	E. Sp.	5½ Mt.	3,71	81	Ammenkind (ständig Leukocytose)
4.	J. H.	1 Mt.	4,19	115	Künstliche Ernährung.
5.	I. L.	8 Mt.	4,06	77,5	Decompositon rec., Furunkulose.
6.	M. E.	1½ J.	3,66	62	Lues. (9. 5. 13 9560 W.)
17. 5. 13	2 ccm H_2O	—	4,04	—	—
7.	C. H.	7 J.	7,14	90	Bronchialdrüsentbc., Asthenie. (21. 5. 13 10 360 W.)
8.	G. E.	7 J.	5,82	87	Pneumonie 1 Tag nach Krise.
9.	Fr. Ebr.	4 J.	6,25	83	Scharlach? rec.
10.	L. Sch.	1 J.	5,87	73	Scharlach? Varicellen rec.
11.	G. H.	1 J.	5,72	92	Scharlach? Varicellen rec. (16. 5. 13 7960 W.)
19. 5. 13	2 ccm H_2O	—	4,00	—	—
12.	C. H.	7 J.	7,49	95	leichte Bronchialdrüsentbc. (21. 5. 13 10 360 W.)
13.	H. Stg.	5 J.	9,94	81	schwere häm. Nephritis. Sepsis.
14.	G. R.	12 J.	6,98	96	leichte Epilepsie, gestern Absence.
15.	K. K.	12 J.	7,00	107	Chorea minor.
16.	R. R.	10 J.	6,60	101	Chorea minor.
17.	G. E.	7 J.	5,96	93	Pneumonie rec. 3 Tage n. d. Krise. (15. 5. 13 12 150 W.)
24. 5. 13	2 ccm H_2O	—	2,83	—	—
18.	K. K.	7 J.	4,87	96	Asthma bronchiale. (5480 W.)
19.	C. H.	7 J.	5,86	100	leichte Bronchialdrüsenschwellung
20.	A. B.	7 J.	5,17	98	Mikrosomie.
21.	Gg. M.	7 J.	5,11	90	Meningealerschein. n. Parotitis.
22.	H. Stg.	5 J.	7,30	77	hämorrhag. Nephritis, Sepsis. (20 480 W.)
27. 5. 13	2 ccm H_2O	—	3,54	—	—
23.	E. Sp.	6 Mt.	5,03	88	Ammenkind.
24.	L. N.	1 J.	5,85	100	Pneumonia croup. 4 Tage v.d.Kris.
25.	M. E.	1½ J.	4,85	65	Lues.
26.	A. D.	2 W.	6,36	110	Meningoencephalocele, Nabeleiterung. (17. 5. 13 11 280 W.)
27.	K. U.	2¼ J.	4,76	44	Megalosplenie, Rachitis. (22. 5. 13 8200 W.)
17. 6. 13	2 ccm H_2O	—	3,20	—	—
28.	J. M.	7 J.	4,52	90	Bronchialdrüsentbc., Otitis geh.
29.	B. L.	10 J.	4,19	100	Bronchialdrüsentbc., Lymphatismus. (26. 6. 13 6200 W.)
30.	F. Sch.	7 J.	4,05	97	Cystopyelitis, Albuminurie.
31.	H. Stg.	5 J.	5,65	63	nach häm. Nephritis und Sepsis Empyem und Pertussis.

Datum	Name	Alter	Katalysatorenwert	Hb %	Diagnose
32.	A. A.	10 J.	5,49	86	croup. Pneumonie, altes interlob. Empyem 6 Tg. n. d. Krise.
33.	H. Schw.	7 J.	4,35	93	orthotische Albuminurie.
34.	H. W.	2 J.	4,34	86	Angina rec.
19. 6. 13	2 ccm H_2O	—	3,52	—	—
35.	E. Sp.	$6^1/_2$ Mt.	4,19	90	Ammenkind, ständigLeukocytose.
36.	A. Schm	$^3/_4$ J.	4,51	62	Lues. Intertrigo.
37.	M. F.	$^3/_4$ J.	4,60	75	Ekzem, exsudative Diathese.
38.	M. Fr.	$2^1/_2$ Mt.	6,71	74	ascendier.Cystopyelitis, Dyspepsie
39.	H. H.	1 Mt.	5,26	102	Dyspepsie rec.
40.	Fr. M.	2 Mt.	4,95	90	Schwere Pyelitis. (21. 6. 13 12 480 W.)
41.	E. R.	$^3/_4$ J.	4,28	75	Pneumonie rec. 4 Tg. n. d. Krise.
24. 6. 13	2 ccm H_2O	—	3,05	—	—
42.	E. B.	9 J.	5,08	100	Bronchiektasen.
43.	M. Sn.	7 J.	4,52	97	Pneumonie rec. 8 Tg. n. d. Krise.
44.	M. F.	5 J.	5,19	92	einseitiges Ödem (3. 7. 13 8640 W.)
45.	A. A.	10 J.	5,15	96	Pneumonie rec., altes interlobäres Empyem.
46.	L. Sch.	3 J.	5,41	98	Poliomyelitis rec. (10. 7. 13 10 680 W.)
47.	H. F.	4 J.	4,70	87	Morbilli Stad. exanth. (3720 W.)

Datum	Name	Alter	Katalysatorenwert	Hb %	Leukocytenzahl	Diagnose
11. 8. 13	2 ccm H_2O	—	4,00	—	—	—
48.	H. Stg.	5 J.	5,10	81	15400	nach Pneumokokkensepsis Empyem oper.
49.	H. K.	5 J.	4,43	71,5	10840	Empyem operiert.
50.	Gg. H.	8 J.	4,81	105	11560	Leichte Gastroenteritis.
21. 8. 13	2 ccm H_2O	—	1,70	—	—	—
51.	E. E.	11 J.	3,35	121	8032	Asthenie. Bronchialdrüsentbc.
52.	I. L.	$1^1/_2$ J.	4,38	81	23920	chron. Pneumonie. Coryza, Pertussis.
53.	A. W.	3 J.	3,06	92,5	6400	akute Nierenschwellung l. Urämie.
23. 8. 13	2 ccm H_2O	—	1,58	—	—	—
54.	K. Z.	13 J.	3,25	82,5	6040	Lues + Bronchialdrüsentbc.
55.	B. L.	10 J.	3,39	86,5	6880	Bronchialdrüsentbc. Lymphatismus.
56.	B. Tr.	3 J.	3,65	95,0	9800	Masern rec.

Datum	Name	Alter	Katalysatorenwert	Hb %	Leukocytenzahl	Diagnose
57.	P. B.	$3^1/_2$ J.	3,70	79,0	10600	Pneumonie rec., seit 4 Wch. fieberfrei, nekrotisierende Wunde.
58.	K. V.	10 J.	3,72	84,5	11300	Mitralinsufficienz u. Stenose. Knötchenrheumatismus.
59.	L. H.	11 J.	3,83	100	11520	Angina rec.
25. 8. 13	2 ccm H_2O	—	1,92	—	—	—
60.	O. Tr.	6 J.	2,94	88	4640	akutes Masernexanthem
61.	E. W.	5 J.	3,52	90,5	6500	Diphtherie.
62.	K. U.	$2^1/_2$ J.	2,80	46	7480	Megalosplenie, Rachitis.
63.	R. H.	2 J.	3,18	84	10560	nekrotisier. Gingivitis.
64.	J. B.	9 J.	3,73	88	9400	Enuresis nocturna, chron. Cystitis.
65.	W. St.	8 Mt.	3,50	84	11080	Impetiginöses Ekzem, Furunkulose.
66.	B. Gn.	3 J.	3,63	89,5	11480	Masern rec. (5 Wch.).
67.	Ap. S.	$1^1/_4$ J.	3,41	89,0	14280	Pertussis — Pneumonie.

Wie nach dem früher erwähnten Gesetze zu erwarten war, zeigen sich in unserer Aufstellung Schwankungen, welche dem Grade der Einwirkung von Eiweißspaltprodukten entsprechen. Für normale Fälle hätten wir nach den Weichardtschen Voraussetzungen einen Parallelismus mit dem Hämoglobingehalt des Blutes erwarten können. Daß dieses nicht der Fall ist, beruht wohl darauf, daß mit dem Authenrieth-Königsbergerschen Apparat, mit welchem unser Hb-Gehalt bestimmt war, wie mit allen anderen gebräuchlichen Methoden lediglich die Färbekraft des Hämoglobins bestimmt werden kann, während dessen chemische Aktivität keineswegs zum Ausdruck kommt. Nachdem auf diesem Wege Korrelationen zwischen Hämoglobin und Blutkatalysator nicht festgestellt werden konnten, forschten wir nach Beziehungen zu anderen Blutbestandteilen. Schon die erste Versuchsreihe gab einen Hinweis, daß entzündliche Vorgänge die Katalysatorentätigkeit zu verändern vermochten, wir untersuchten daher in den letzten 20 Fällen, ob etwa zwischen dem Gehalt an Leukocyten und dem Verhalten des Katalysators Parallelen zu finden wären. In der Tat fand sich eine weitgehende Übereinstimmung, indem einer Leukocytose eine Vermehrung der Blutkatalase, der Leukopenie eine Verminderung derselben entsprach. In den Versuchen am 23. VIII. 13 ging diese Übereinstimmung soweit, daß sich selbst kleine Differenzen im Leukocytengehalt in der Katalysatorenkurve widerspiegelten. Jedoch keine Regel ohne Ausnahme, dieses Wort hat vor allem bei biologischen Fragen Berechtigung. Die Ausnahmen kamen sofort am folgenden Versuchstag. Fall 61



und 64 bieten einen zu hohen Katalysatorenwert, sie betreffen einen Fall von klinisch leichter Tonsillendiphtherie und einen Fall von Enuresis nocturna mit recht hartnäckiger Cystitis. Im Gegensatz zu diesen stehen die Fälle 62 und 67, ihr Wert ist geringer als erwartet wurde. Beim Falle 62 handelt es sich um einen hochgradigen Rachitiker mit starker Milzvergrößerung und erheblicher Verringerung der roten Blutkörperchen. Hier hat man wirklich den Eindruck, als ob der Mangel an Hämoglobingehalt den Katalysatorenwert herabsetze, oder sollte die Erythrocytenverminderung ausschlaggebend sein? Wenn dies der Fall wäre, wäre eine Erklärung für Fall 64 gefunden, denn dieses 9jährige Mädchen hat 5 125 000 Erythrocyten in 1 cmm, der alle anderen überragende Katalysatorenwert könnte demnach der Ausdruck einer Polycythämie sein. Aus alledem geht wohl nur soviel hervor, daß in vielen Fällen der Leukocytengehalt des Blutes für seine katalytische Fähigkeit maßgebend ist, daß aber auch der Hb-Gehalt und die Erythrocytenzahl berücksichtigt werden müssen. Keine von beiden Erklärungen eignen sich aber für Fall 67. Der gefundene Wert ist für den Leukocytengehalt von 14 280 auffallend niedrig, das Blut stammt von einem Kinde mit sehr heftigem Keuchhusten und immer wiederkehrenden Bronchopneumonien. Am Untersuchungstag war das Kind fieberfrei, eine kurze Fieberperiode lag in den Tagen unmittelbar vorher. Vergleicht man diesen Wert mit anderen in postpneumonischen Tagen, so findet man in den Fällen 8, 17, 41, 43 immer wieder den niedrigen Katalysatorenwert wiederkehren, in Fällen, in welchen in der postpneumonischen Zeit Empyeme oder Inflammation von Resten eines früheren Empyems vorhanden ist, findet die Katalysatorenverminderung nicht statt (vgl. 31, 32, 45, 48). Hieraus ist zu schließen, daß noch allerlei Faktoren eine große Rolle spielen, die unabhängig vom Zellbestande des Blutes seine Katalysatoren energisch verändern können.

Die folgenden Untersuchungen sind der möglichsten Aufklärung dieser hypothetischen Verhältnisse zugeeignet. Nach Möglichkeit wurden die einzelnen Blutbestandteile, wie sie nach obengenannten Fragen in Betracht kommen, isoliert und ihre katalytische Fähigkeit in verschiedenen Verdünnungsgraden untersucht. Man gewinnt auf diese Weise recht anschauliche Kurven. Gleichzeitig wurden in weiteren Röhrchen die gleichen Verdünnungen auf einen Osmiumkatalysator einwirken lassen, da das eigentümliche Verhalten der Molke gegenüber dem kolloidalen Osmium, wie es die erste Kurve zeigt, unbedingt einer Nachforschung bedurfte.

Blut, Blutserum und Blutkatalysator der folgenden Versuchsreihen entstammen der Armvene eines gesunden 26jährigen Mannes. Zunächst die Kurve der Verdünnungen des Gesamtblutes (Fig. 2).



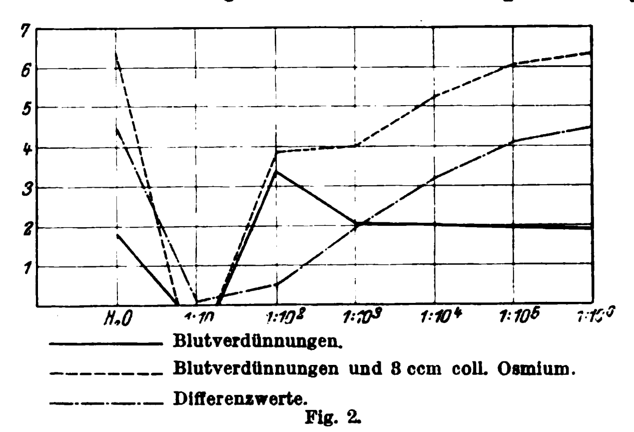


Fig. 2.

Die Kurve lehrt, daß Blut in der Verdünnung 1 : 10 mit frisch destilliertem Wasser keine katalytischen Fähigkeiten zeigt, im Gegenteil, die Bildung von Jodstärke völlig zu verhindern vermag, während das Kontrollkölbchen, in welchem sich an Stelle der Blutverdünnung 1 ccm H_2O befand, nach $^1/_2$ Stunde bei der Titration den Wert von 1,91 gab. Dagegen wurde in der Verdünnung 1 : 100 gegenüber dem Wasserwert viel mehr Jodstärke gebildet, in dieser Verdünnung wirkte das Blut also katalytisch, in stärkeren Verdünnungen wurde diese Fähigkeit langsam wieder verloren. Die gestrichelte Linie zeigt das Verhalten im Verein mit 3 ccm Osmium, durch Subtraktion der erst gefundenen Werte von diesen gewinnt man Werte, die ein Bild von der Beeinflussung des kolloidalen Osmiums durch das Blut entwerfen; hier fällt auf, daß in der stärksten Konzentration der Katalysator völlig vergiftet wird, d. h. nicht mehr imstande ist, die Bildung von Jodstärke zu vermehren, selbst in der Verdünnung 1 : 100, in welcher das Blut allein schon katalytisch wirkt, wird das kolloidale Osmium noch stark in seiner Wirkung gehemmt, in stärkeren Verdünnungen verlieren sich die vergiftenden Eigenschaften des Blutes.

Kurven des Blutserums (Fig. 3):

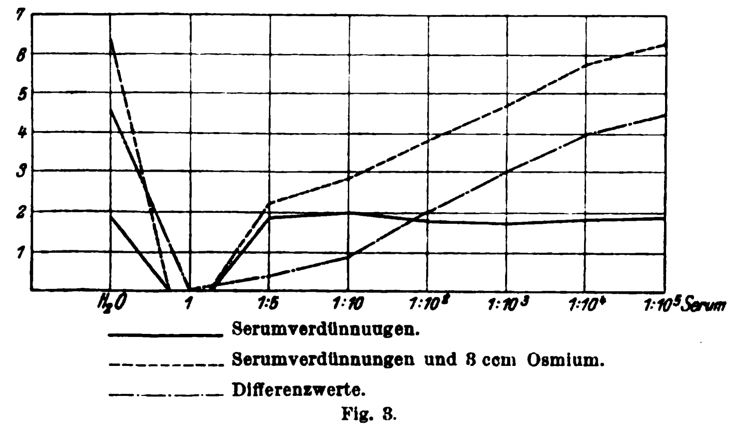


Fig. 3.



Die Kurven sind in analoger Weise gewonnen. Die Serumkurve verläuft wesentlich flacher wie die Blutkurve, von einer katalytischen Fähigkeit sind in der Verdünnung 1 : 100 nur Spuren zu bemerken. In stärkster Konzentration, in diesem Fall als unverdünntes Blutserum, vermag es ganz analog dem Blutkomplex die Jodstärkebildung völlig zu verhindern. Die Einwirkung auf das kolloidale Osmium geschieht wiederum im Sinne der Lähmung dieses Katalysators.

Interessant ist auch das Verhalten eines sterilen Pleuraexsudats und einer Ascitesflüssigkeit; beide Serumabkömmlinge wurden nur mit Osmium zusammen untersucht. (Fig. 4.)

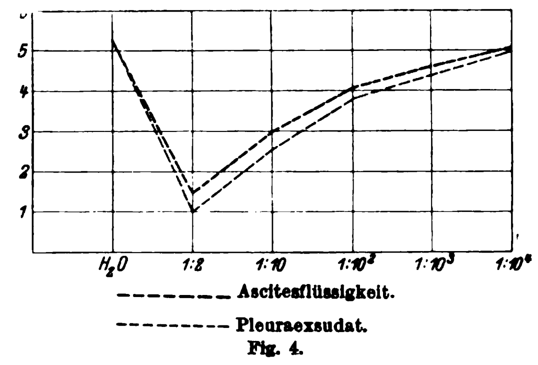


Fig. 4.

Der weitgehende Parallelismus beider Kurven untereinander sowie mit der obenangeführten Serumosmiumkurve ist so auffallend, daß ohne weiteres die Verwandtschaft der drei Flüssigkeiten zu erkennen ist.

Wie verhält sich nun der nach Weichardt dargestellte Blutkatalysator des gleichen Blutes? Das Trockenblut war zu 250 mg abgewogen und in 25 ccm H_2O gelöst; damit in dieser hohen Konzentration eine vollkommene Lösung erreicht wurde, wurden noch 3 Tropfen $^1/_{10}$ n-NaOH hinzugesetzt. Von dieser Stammlösung ausgehend wurden dann die weiteren Verdünnungen hergestellt. Die Verdünnung 1 : 5 entspricht der sonst gebräuchlichen Weichardtschen Konzentration.

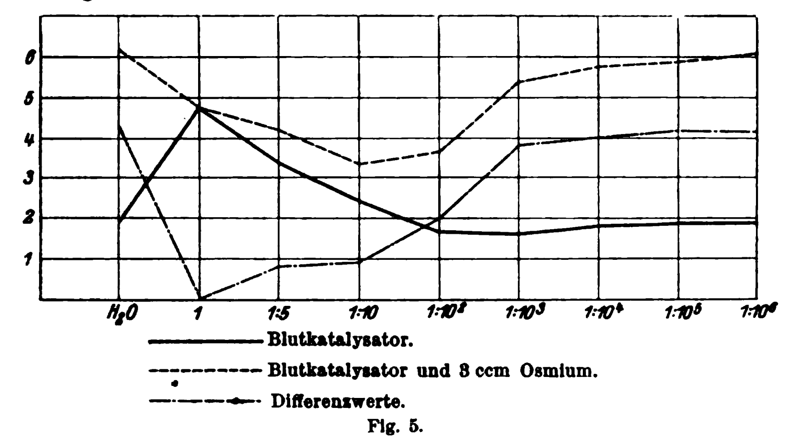


Fig. 5.

Die Kurve des Blutkatalysators (Fig. 5) zeigt nun ein ganz anderes Verhalten als die vorhergehenden. Hier ist bereits in der stärksten Konzentration eine mächtige Anregung des Prozesses zu verzeichnen, die allmählich mit dem höheren Verdünnungsgrade abnimmt. Die Einwirkung auf das kolloidale Osmium ist aber, ganz analog den Erfahrungen beim Gesamtblut und beim Blutserum, wiederum eine starke Lähmung der Katalase. Vergegenwärtigen wir uns den Hergang der Blutkatalysatorbereitung, so müssen wir annehmen, daß wir in ihm einen Körper vor uns haben, in welchem die wasserlöslichen Bestandteile der roten und weißen Blutkörperchen vorhanden sind, während die Serumbestandteile und alle diejenigen Körper entfernt sind, die durch die isotonische NaCl-Lösung weggewaschen werden können. Man gewinnt auf diese Weise vorzüglich wohl den roten Blutfarbstoff, aber auch alle wasserlöslichen Innenkörper der roten und weißen Blutkörperchen. Die Gesamtheit dieser Körper besitzen die für unsere Versuche maßgebenden Eigenschaften, enthalten die Katalysatoren, während deren Tätigkeit in hohen Konzentrationen des Blutkomplexes durch die Anwesenheit von Serum verdeckt wird.

Es könnte noch die Frage aufgeworfen werden, wie es kommt, daß unser Osmiumkatalysator stets in so entschiedener Weise gelähmt wird. Dieses erhellt daraus, daß bei anorganischen Katalysatoren, im Gegensatz zum organischen Blutkatalysator bei Einwirkung von Eiweißspaltprodukten nur ein ganz kurzes Anregungsstadium zustande kommt, so daß es nur bei Anwendung feiner abgestufter Lösungen beobachtet werden kann; dementsprechend sehen wir in unseren Versuchen nur Lähmung. Vielleicht kommt das Anregungsstadium auch deshalb nicht zur Darstellung, weil es sich bei vorliegenden Versuchen stets um die Wirkung zweier Katalysatoren handelt, die sich gegenseitig beeinflussen. Die folgende Untersuchung soll zeigen, welcher der beiden Katalysatoren den anderen mit stärkerer Kraft in seiner Wirksamkeit zu verändern vermag. Diesmal haben wir die Verhältnisse umgekehrt, indem wir den Blutkatalysator in konstanter Größe verwandten, während wir das kolloidale Osmium abgestuft verdünnten. Durch einen Vergleich der vorhergehenden Kurve mit dieser (Fig. 6) gewinnt man einigen Einblick in den Mechanismus der gegenseitigen Einwirkung.

Der fast völlig gerade Verlauf der gestrichelten Kurve sagt mit aller Deutlichkeit, wie wenig der Blutkatalysator durch das kolloidale Osmium tangiert wird. 1 ccm Osmium + 1 ccm Blutkatalysator 0,1 : 50,0 vermögen die Jodstärkebildung zu vermehren, aber nicht in so hohem Maße, daß sie dem Additionswert entsprächen, der aus der Wirkung des Blutkatalysators und des kolloidalen Osmiums jedes für sich allein gewonnen würde. In der Differenzkurve kommt wiederum deutlich die gegenseitige Lähmung der Katalysatoren zum Ausdruck. Ihr Verlauf



weicht aber von den früheren in dem Sinne ab, daß schon bei der Verdünnung 1 : 10 der Wasserdifferenzwert wieder erreicht ist, während dies bei allen anderen Kurven erst viel später der Fall ist. Die Kurve lehrt also, daß *der organische Blutkatalysator viel geringer von dem anorganischen kolloidalen Osmium verändert wird, wie umgekehrt.* Es könnte noch der Einwand erhoben werden, daß es sich gar nicht um die gegenseitige Beeinflussung zweier Katalysatoren handelt, sondern daß die Eiweißspaltprodukte, die im Blutkatalysator vorhanden sein können, auf das kolloidale Osmium derart lähmend einwirken. Dem kann aber nicht so sein, denn, wie die letzte Kurve zeigt, verläuft die Linie, welche die Werte der Wirkungsweise für Blutkatalysator + kolloidales Osmium angibt, nahezu völlig geradlinig, während doch sonst bei dem zunehmenden Mißverhältnis von Eiweißspaltprodukten zum Osmiumkatalysator eine Senkung der Kurve an irgendeiner Stelle stattfinden müßte.

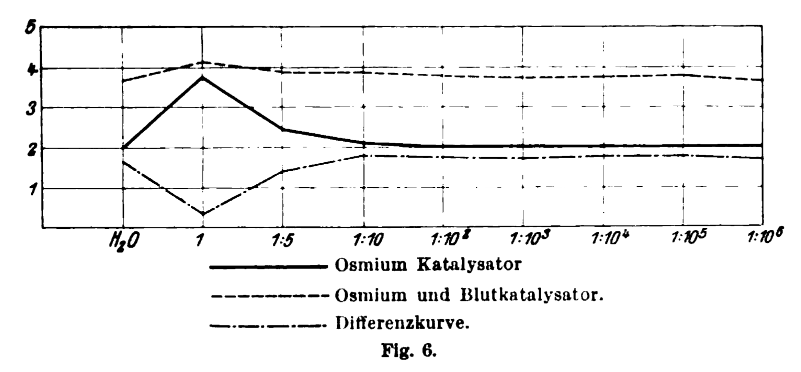


Fig. 6.

Zur Frage der Beeinflussung zweier Katalysatoren wäre zusammenfassend zu bemerken, daß beide sich lähmend beeinflussen; dies gilt für den Molken- und die Blutkatalysatoren gegenüber dem kolloidalen Osmium. Die Wirkung auf das kolloidale Osmium ist eine viel intensivere, während *die beiden geprüften organischen Katalysatoren dem anorganischen gegenüber sich als widerstandsfähiger erwiesen haben.*

Anhangsweise sei noch eine Untersuchung eines sehr pneumokokkenreichen Empyemeiters auf seine katalytischen Fähigkeiten mitgeteilt.

Die Kurve (Fig. 7) ist aus Mangel an Material leider unvollständig, jedoch kommen die außerordentlichen katalytischen Eigenschaften des Eiters in deutlichster Weise zum Ausdruck. In der Verdünnung 1 : 1 nehmen diese Eigenschaften noch zu; in dieser Verdünnung vermögen die in großer Menge vorhandenen Eiweißspaltprodukte offenbar den Eiterkatalysator anzuregen. Sehr interessant verläuft die Osmiumkurve, die Eiweißspaltprodukte vermochten hier den Katalysator bis in hohe Ver-

dünnungen entschieden zu lähmen. Die Widerstandsfähigkeit eines organischen Katalysators gegenüber Eiweißspaltprodukten ist hier im Vergleich zum anorganischen deutlich größer festzustellen.

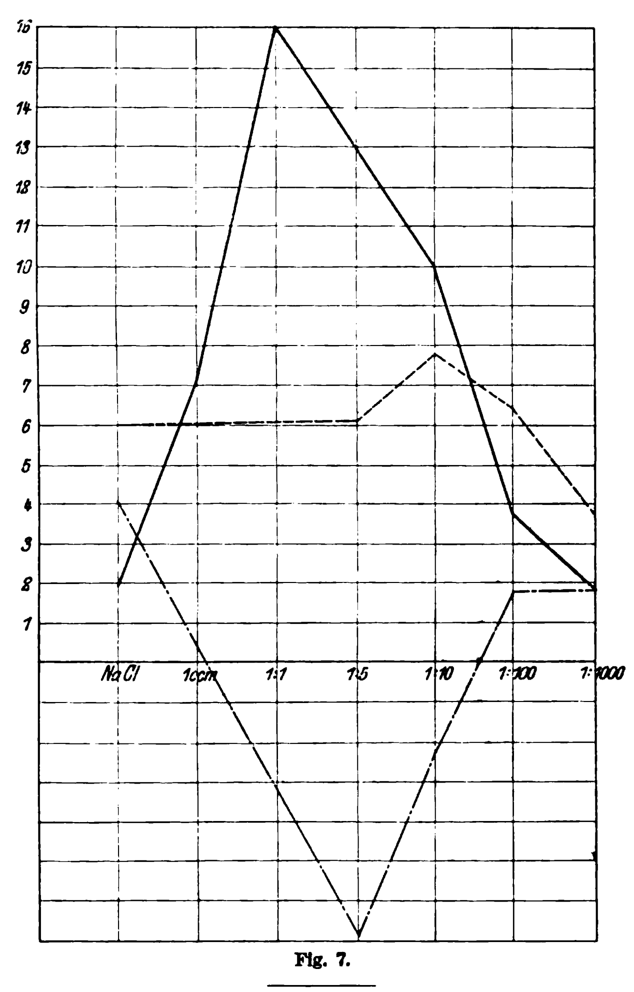


Fig. 7.

Für die Zukunft ergeben sich eine Reihe interessanter Fragestellungen, die mit Hilfe der Weichardtschen Methode lösbar sind. Bei Berücksichtigung des Gesetzes über die Beeinflußbarkeit der Katalysatoren durch Eiweißspaltprodukte erscheinen beispielsweise Versuche aussichtsreich, Alter und Eigenschaften verschiedener Eitersorten zu bestimmen, da mit zunehmendem Alter und mit der Vermehrung an verdauenden Eigenschaften sich Eiweißspaltprodukte in reichlicher Menge antreffen lassen. Diese sind nun mit Hilfe unserer quantitativen Methode in bester Weise bestimmbar. Vielleicht ergeben sich Unterschiede je nach der Art der Mikroorganismen, welche die Eiterbildung

provoziert haben, oder auch Anhaltspunkte in der Virulenzfrage der pathogenen Mikroorganismen ähnlich den Ergebnissen, wie sie Rosenthal und Bamberger gefunden haben. Aussichten in der Diagnosen-, vielleicht auch in der Prognosenstellung werden sich der Beantwortung dieser Fragen anschließen. Therapeutische Ausblicke scheinen nicht ohne weiteres gegeben zu sein; aus vorliegenden Versuchen geht nur so viel hervor, daß kolloidale Metalle in der Weise wie sie bei Infektionserkrankungen angewendet werden, wenn sie wirksam sind, in ihren katalysatorischen Eigenschaften nur dann in Betracht kommen, wenn sie in viel höheren Dosen angewandt werden. Durch den Nachweis der Überlegenheit organischer Katalysatoren über die anorganischen wäre in Zukunft unsere Aufmerksamkeit auf organische Katalysatoren zu richten und deren therapeutische Wirksamkeit zu prüfen.

Schlußsätze.

1. Die Katalysatoreigenschaften des Blutes stehen in Beziehung zu seinem Zellbestande und seinem Hämoglobingehalte. Vielfach hebt sich die katalytische Kraft bei Infektionserkrankungen gleichzeitig mit dem Auftreten einer Leukocytose.

2. Der nach Weichardt dargestellte Blutkatalysator zeigt die katalytischen Fähigkeiten am reinsten.

3. Dem Blutserum kommen in stärkerem Maße katalysator hemmende Eigenschaften zu.

4. Bei Anwendung eines anorganischen Osmiumkatalysators zeigt sich eine gegenseitige Beeinflussung mit dem Blutkatalysator im Sinne der Lähmung. Der organische Blutkatalysator erweist sich gegenüber der Einwirkung eines anorganischen Katalysators (kolloidales Osmium) und gegenüber der Einwirkung von Eiweißspaltprodukten widerstandsfähiger als kolloidales Osmium.

5. Die mit dem Weichardtschen Blutkatalysator angestellten Versuche ergeben in drei Fällen für das Spasmophilieblut eine Verminderung der katalytischen Fähigkeiten.

Versuch mit Kuhmilchmolke (Fig. 1).

3 ccm H_2O	=	=	=	=	=	=
	2 ccm Molke	=	=	=	=	=
2 ccm H_2O	1 : 1	1 : 10	$1:10^2$	$1:10^3$	$1:10^4$	$1:10^5$
1,92	10,0	13,45	3,78	1,55	1,50	1,68
3 ccm Osmium	=	=	=	=	=	=
	2 ccm Molke	=	=	=	=	=
2 ccm H_2O	1 : 1	1 : 10	$1:10^2$	$1:10^3$	$1:10^4$	$1:10^5$
6,20	10.45	13,25	3,98	5,18	5,39	5,43
		Differenz.				
+ 4,28	+ 0,45	− 0,20	+ 0.20	+ 3,63	+ 3,89	+ 3,75

Versuch mit Blutverdünnungen (Fig. 2).

3 ccm H_2O	=	=	=	=	=	=
	1 ccm Blut	=	=	=	=	=
1 ccm H_2O	1 : 10	$1:10^2$	$1:10^3$	$1:10^4$	$1:10^5$	$1:10^6$
1,91	0	3,39	2,04	2,03	1,95	1,96
3 ccm Osmium	=	=	=	=	=	=
	1 ccm Blut	=	=	=	=	=
1 ccm H_2O	1 : 10	$1:10^2$	$1:10^3$	$1:10^4$	$1:10^5$	$1:10^6$
6,28	0	3,83	3,98	5,23	6,03	6,35
			Differenz.			
+ 4,37	0	+ 0,44	+ 1,94	+ 3,20	+ 4,08	+ 4,45

Versuch mit Blutserum (Fig. 3).

3 ccm H_2O	=	=	=	=	=	=	=
1 ccm H_2O	1 ccm Serum	=	=	=	=	=	=
		1 : 5	1 : 10	$1:10^2$	$1:10^3$	$1:10^4$	$1:10^5$
1,87	0	1,88	2,03	1,83	1,75	1,86	1,88
3 ccm Osmium	=	=	=	=	=	=	=
	1 ccm Serum	=	=	=	=	=	=
1 ccm H_2O		1 : 5	1 : 10	$1:10^2$	$1:10^3$	$1:10^4$	$1:10^5$
6,34	0	2,24	2,88	3,85	4,73	5,85	6,30
				Differenz.			
+ 4,47	0	+ 0,36	+ 0,85	+ 2,02	+ 2,98	+ 3,99	+ 4,42

Versuch mit Pleuraexsudat und Ascitesflüssigkeit (Fig. 4).

3 ccm Osmium	=	=	=	=	=
	1 ccm Pleuraexs.	=	=	=	=
1 ccm H_2O	1 : 2	1 : 10	$1:10^2$	$1:10^3$	$1:10^4$
5,22	1,04	2,62	3,86	4,43	4,99
3 ccm Osmium	=	=	=	=	=
	1 ccm Ascitesfl.	=	=	=	=
1 ccm H_2O	1 : 2	1 : 10	$1:10^2$	$1:10^3$	$1:10^4$
5,22	1,44	2,95	4,08	4,65	5,10

Versuch mit Blutkatalysator (Fig. 5).

3 ccm H_2O **1 ccm H_2O**	= 1 ccm B.K.	= = 1 : 5	= = 1 : 10	= = $1 : 10^2$	= = $1 : 10^3$	= = $1 : 10^4$	= = $1 : 10^5$	= = $1 : 10^6$
1,90	4,78	3,40	2,43	1,67	1,59	1,80	1,82	1,86
3 ccm Osmium **1 ccm H_2O**	= 1 ccm B.K.	= = 1 : 5	= = 1 : 10	= = $1 : 10^2$	= = $1 : 10^3$	= = $1 : 10^4$	= = $1 : 10^5$	= = $1 : 10^6$
6,20	4,79	4,21	3,34	3,65	5,38	5,81	5,90	6,02
				Differenz.				
+ 4,80	+ 0,01	+ 0,81	+ 0,91	+ 1,98	+ 3,79	+ 4,01	+ 4,08	+ 4,16

Umkehrungsversuch mit Blut- und Osmiumkatalysator (Fig. 6).

1 ccm H_2O **3 ccm Osmium**	1 ccm H_2O 1 ccm H_2O	= 1 ccm Osmium	= = 1 : 5	= = 1 : 10	= = $1 : 10^2$	= = $1 : 10^3$	= = $1 : 10^4$	= = $1 : 10^5$	= = $1 : 10^6$
5,89	2,00	3,77	2,46	2,08	2,04	2,03	2,00	2,02	2,01
1 ccm B.K. 3 ccm Osmium	1 ccm B.K. 1 ccm H_2O	= 1 ccm Osmium	= = 1 : 5	= = 1 : 10	= = $1 : 10^2$	= = $1 : 10^3$	= = $1 : 10^4$	= = $1 : 10^5$	= = $1 : 10^6$
4,28	3,67	4,14	3,87	3,86	3,82	3,76	3,78	3,82	3,70
				Differenz.					
	+ 1,67	+ 0,37	+ 1,41	+ 1,78	+ 1,78	+ 1,73	+ 1,78	+ 1,80	+ 1,69

Eiterversuch (Fig. 7).

1 ccm 0,9% NaCl	1 ccm Eiter	= 1 : 1	= 1 : 5	= 1 : 10	= $1 : 10^2$	= $1 : 10^3$
1,89	7,1	> 10,0	wenig > 10,0	10,0	3,62	1,87
3 ccm Osmium **1 ccm 0,9 NaCl**	= 1 ccm Eiter	= = 1 : 1	= = 1 : 5	= = 1 : 10	= = $1 : 10^2$	= = $1 : 10^3$
6,0	—	—	6,12	7,75	5,40	3,65
			Differenz.			
+ 4,11	—	—	— ca. 6,90	— 2,25	+ 1,78	+ 1,78



Literaturverzeichnis.

1. W. Weichardt, Über Ausatemluft. Archiv f. Hyg. **65**, 252.
2. — u. H. Stötter, Über verbrauchte Luft. Archiv f. Hyg. **75**, 265.
3. — u. C. Kelber, Über Luftuntersuchungen. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 35.
4. — u. Müller, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. 1911, Nr. 9.
5. — Über neue chemische Methoden und ihre Verwertung. Sitzung d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. München, 21. Mai 1912.
6. — Untersuchungen über die Beeinflussung von Katalysatoren durch Eiweißspaltprodukte. Sitzungsber. d. physik.-med. Soz. Erlangen **44**. 1912.
7. — Über Ermüdungsstoffe. Stuttgart, Ferd. Enke 1912 und Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, 2. Aufl., Bd. II.
8. — u. Schwenk, Über Beeinflussung von Katalysatoren durch Eiweißspaltprodukte. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., I. Abt. Orig. **67**, 384. 1912.
9. — — Über verbrauchte Luft. Zeitschr. f. experim. Med. **1**, 282. 1913.
10. — u. H. Schlee, Über das Studium unbekannter Gemische mit Hilfe von Katalysatoren. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**, 472. 1913.
11. E. Engelhorn, Über die Beeinflussung des Hämoglobinkatalysators in der Schwangerschaft. (Weichardtsche Reaktion.) Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 22.
12. E. Freudenberg u. L. Klocmann, Untersuchungen zum Spasmophilieproblem. Jahrb. f. Kinderheilk. **28**, 47. 1913.
13. E. Rosenthal u. L. Bamberger, Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Platinkatalyse durch Bakterienfiltrate. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. experim. Ther. **19**, Heft 1. 1913.



Experimentelle Untersuchungen über die Ausschaltung der Nn. vagi bei intrathorakalen Operationen durch Novocain.

Von

Privatdozent Dr. **Heller** (Leipzig) und Prof. Dr. **Weiß** (Königsberg i. Pr.).

(Aus der chirurgischen Klinik in Leipzig [Direktor Geheimrat Prof. Dr. Payr] und dem physiologischen Institut Königsberg i. Pr. [früherer Direktor Geheimrat Prof. Dr. Hermann].)

Mit 24 Textfiguren.

(Eingegangen am 4. Juli 1913.)

Ein Jahrzehnt ist seit der Einführung des Druckdifferenzverfahrens in die Technik der Thoraxchirurgie vergangen. Trotzdem hat sich eine der größten Hoffnungen, die sich an diese Methode knüpfte, erst in letzter Zeit erfüllt, daß es gelingen würde, den bisher unangreifbaren Krebs des Oesophagus in seinem intrathorakalen Teile operativ zu beseitigen. Erst im März 1913 konnte Zaaijer[1]) über die erste erfolgreiche transpleurale Resektion eines Kardiacarcinoms berichten. Die Zahl der Mißerfolge, die Bestrebungen, neuere Operationsmethoden zu finden[2])[3])[4]), illustrieren zur Genüge die fast unüberwindlichen Schwierigkeiten, welche sich auf diesem schwersten Gebiet der Chirurgie dem Erfolge entgegenstellen. Deshalb ist wohl jeder Beitrag wertvoll, welcher es ermöglicht, wenigstens eine der vielen Schwierigkeiten und Gefahren zu umgehen. Eine solche vermeidbare, bisher aber kaum beachtete Gefahr liegt nach unserer Überzeugung in der bei den Oesophagusoperationen unvermeidlichen traumatischen Schädigung der Nn. vagi. Einer Methode, dieser traumatischen Schädigung der Nn. vagi und den dadurch bedingten verhängnisvollen Reflexwirkungen wirksam zu begegnen, sind die folgenden experimentellen Untersuchungen gewidmet.

Die Veranlassung zu diesen Untersuchungen waren klinische Beobachtungen, welche der eine von uns (Heller) bei drei Oesophagus-

---

[1]) Zaaijer, Erfolgreiche transpleurale Resektion eines Kardiacarcinoms. Beiträge z. klin. Chir. **83**, 419, Heft 2.

[2]) Ach, Beiträge zur Oesophaguschirurgie, München 1913.

[3]) Rehn, Verhandl. d. deutschen Gesellschaft f. Chir. 1913.

[4]) Willy Meyer, Der Oesophaguskrebs vom Standpunkt der thorakalen Chirurgie. Archiv f. klin. Chir. **100**, Heft 3. 1913.

resektionen[1]) gemacht hat. Bei dem Verlauf der Operationen traten übereinstimmend folgende bemerkenswerte Erscheinungen auf. Die Einleitung der Narkose unter Druckdifferenz, die Eröffnung der einen Pleurahöhle, bei der die Lunge infolge des Unterdrucks entfaltet blieb, selbst die Eröffnung der zweiten Pleurahöhle bei der Isolierung des Oesophagus im hinteren Mediastinum hatten keinen wesentlichen Einfluß auf Puls und Atmung. In dem Augenblick jedoch, wo die weitere Isolierung des Oesophagus und das Ablösen der Nn. vagi begann — bei der Tiefe des Operationsgebietes, den unaufhörlichen Bewegungen der Pulsation und der Atmung ist es nicht möglich, die Isolierung der Vagi schonend präparatorisch zu machen und vielfach stumpfes Abschieben nicht zu vermeiden —, traten schwere, bis dahin völlig unbekannte Störungen der Narkose auf. Am auffallendsten war eine im höchsten Grade bedrohliche Störung der Atmung. Die Atemzüge wurden unregelmäßig, sehr langsam, zeitweise erfolgten nur 4 oder 3 Atemzüge in der Minute, oft schien die Atmung ganz auszusetzen. Dementsprechend bestand bedrohliche Cyanose. Die Pulskontrolle ist bei dem Arrangement der Unterdruckkammer nicht so vollkommen möglich, wie ohne diese. Der Narkotiseur kann nur die Art. temporalis prüfen, da die Carotiden von der Halskrawatte aus Gummi bedeckt sind und in der beengten Kammer selbst wird jede überflüssige Person erspart. An der Tätigkeit des freiliegenden Herzens konnte man jedoch beobachten, daß die Herzaktion ebenfalls verlangsamt und unregelmäßig war. Der Zustand war so bedrohlich, daß der Narkotiseur Dr. Heyde bei der ersten Operation wiederholt dringend das Abbrechen der Operation verlangte. Bei einigem Zuwarten und Beobachten besserte sich der Zustand etwas, um sich bei erneutem Arbeiten am Oesophagus sofort wieder zu verschlechtern. Die Patienten lagen in einem tiefen, der Agonie ähnlichen Kollaps, es wurde trotz langer Operationsdauer kein Tropfen Narkoticum mehr gebraucht und die Operation schließlich in diesem schweren Kollapszustande eigentlich ohne Narkose zu Ende geführt. Der eine Patient überlebte den Eingriff nicht. Der zweite überlebte ihn um 2 Tage. Pulsschwäche und ungewöhnliche Atmungsverlangsamung hielten bis zum Abend des Operationstages an, um sich am folgenden Tage zu bessern. Doch verstarb diese Patientin, ohne sich aus dem schweren Operationsshock erholt zu haben. Bei diesen beiden Operationsfällen handelte es sich um ein Kardia- und ein tiefsitzendes Oesophaguscarcinom, bei dem die Ablösung des Vagi nicht sehr hoch hinauf nötig

[1]) Die Operationen wurden ausgeführt von Dr. Sauerbruch in Greifswald in den Jahren 1906/07. Vgl. Sauerbruch, Über die Indikation zur Resektion des Brustabschnittes der Speiseröhre. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **99** (1909), 110.



war. Bei der dritten Patientin reichte das Carcinom bis etwa fingerbreit unterhalb des Aortenbogens hinauf. Hier war die Isolierung der Vagi bis zur Höhe des Aortenbogens nötig und die Erscheinungen der Atmungsverlangsamung und Cyanose besonders bedrohlich, so daß wiederholte Operationspausen gemacht werden mußten. Die Patientin überlebte den Eingriff um 5 Tage. Die schwere Störung der Atmungs- und Herztätigkeit und der unmittelbare Kollaps hielt 2 Tage an. Dann begann Erholung einzutreten, bis schließlich die Infektion der nicht geschlossenen, tamponierten Pleurahöhle den ungünstigen Ausgang herbeiführte. Diese schweren Kollapserscheinungen, die bei keiner anderen Operation zu beobachten sind, lassen sich weder auf den Blutverlust, der gering war, noch auf die Abkühlung in der sehr heißen Unterdruckkammer, noch auf den durch Unterdruck beherrschten doppelseitigen Pneumothorax zurückführen; denn das Entstehen desselben machte keinerlei Störungen.

Die Anwesenden gewannen deshalb die Überzeugung, daß der geschilderte Symptomenkomplex durch die bei der Operation gesetzte Vagusläsion hervorgerufen sei, da sich sämtliche Erscheinungen als Vagusreizsymptome erklären ließen. Wir erwogen schon damals die Möglichkeit, durch Cocainisierung nach Art der Leitungsanästhesie die Vaguswirkung auszuschalten[1]). Leider ergab sich in der Folgezeit keine Gelegenheit, dies bei weiteren Oesophagusresektionen gemeinsam versuchen zu können, doch hat Sauerbruch[2]) auf den Symptomenkomplex der Vagusreizung bei den Oesophagusoperationen und seine Gefahr zuerst hingewiesen.

Von anderer Seite ist erst in letzter Zeit ebenfalls die Aufmerksamkeit auf die Gefahr der Vagusreizung bei den Oesophagusoperationen gelenkt worden und zwar von Willy Meyer[3]), dessen Beobachtungen genau mit den unsrigen übereinstimmen.

Bei der Beschreibung seiner Operationsmethode sagt W. Meyer wörtlich: „Die Transposition des Oesophagus nach vorne vor den Aortenbogen ist natürlich eine schwerwiegende Hinzufügung in der Technik der Operation, besonders, wenn beide Nn. vagi adhärent sind und gehandhabt werden müssen. Ernste Herz- und Respirationsstörungen setzen oft zu dieser Zeit ein. Es ist, als rüttelten wir das Leben an seinen inneren Wurzeln." In den Krankengeschichten bei der Beschreibung des Operationsverlaufes ist folgendes erwähnt:

Fall I. Bei Durchschneidung des N. vagus dexter am Aortenbogen

[1]) Sauerbruch, Über die Indikation zur Resektion des Brustabschnittes der Speiseröhre. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 98, 122. 1909.

[2]) l. c. S. 119, 120.

[3]) Willy Meyer, Archiv f. klin. Chir. 1913.

„plötzlich schwere Puls- und Respirationsstörung, die auf keine Art der angewandten Stimulation reagiert".

Fall II. Bei ziemlich gewaltsamer Lösung der verwachsenen Nn. vagi in Höhe des Aortenbogens plötzlich gefahrdrohende Änderung von Puls und Atmung. Die Operation wird abgebrochen und mit dem Druckdifferenzapparat werden rhythmische Druckschwankungen vorgenommen, worauf das Herz sich erholt.

Fall IV. Bei Verlagerung des Oesophagus vor den Aortenbogen und der Durchschneidung des N. vagus dexter „dieselbe Beobachtung bezüglich plötzlicher Änderung von Puls und Respiration, die auf keine Art der angewandten Stimulation mehr genügend reagiert".

W. Meyer folgert aus seinen Erfahrungen, daß es unsere Aufgabe sein muß, diesen Shock zu vermeiden und glaubt, daß man dies erreichen kann, wenn man unterhalb des Aortenbogens beide Vagi nach Reich cocainisiert, oberhalb des Aortenbogens wenigstens den einen, am meisten exponierten Nerven. Oberhalb des Aortenbogens glaubt W. Meyer nur den einen der beiden Nerven durch Cocainisierung ausschalten zu dürfen und hält weitere experimentelle Untersuchungen für erforderlich, um Aufschluß zu geben, ob beide Nn. vagi am Aortenbogen cocainisiert werden dürfen.

Vorausgreifend wollen wir erwähnen, daß wir unsere 1911 ausgeführten Versuche von vorneherein damit begonnen haben, beide Vagi nicht nur intrathorakal bis oberhalb des Aortenbogens, sondern selbst am Hals zu cocainisieren, um die Gefahrlosigkeit dieses Eingriffes und seine klinische Berechtigung experimentell zu beweisen.

Die Methode der Cocainisierung zum Zwecke der Ausschaltung der spärlichen Reflexe bei unvermeidlicher operativer Läsion des Nerven ist von Reich[1]) experimentell begründet worden. Auch seine Versuche wurden durch klinische Beobachtungen über die verhängnisvollen Folgen der Vagusverletzung bei Operationen veranlaßt. Reichs Untersuchungen erstrecken sich jedoch nur auf die einseitige Vagusausschaltung und zwar am Hals. Gegenstand unserer Versuche brauchten daher nur die besonderen, für den intrathorakalen Teil des Vagus bestehenden physiologischen Bedingungen zu sein. Ferner war vor allem die Wirkung der doppelseitigen Vaguscocainisierung zu prüfen, da bei den Oesophagusoperationen mit der Ablösung beider Nervenstämme gerechnet werden muß. Da Reichs Versuche einen großen Teil der Fragen gelöst haben, ist eine kurze Erwähnung ihrer Ergebnisse notwendig.

Reich unterscheidet zunächst zwischen den klinischen Folgen der glatten Vagusdurchschneidung und der Vagusreizung durch ein operatives Trauma, Unterbindung, Zerrung, Quetschung u. dgl.

[1]) Reich, Die Verletzung des Nervus vagus und ihre Folgen. Beiträge zur klin. Chirurg. 1908. 56.



Für die einseitige Vagusdurchschneidung konnte er aus der medizinischen Literatur 83 Fälle zusammenstellen. Bei 44 Fällen finden sich Angaben über die Wirkung auf die Herztätigkeit. In 26 Fällen wird jede Erscheinung von seiten der Herztätigkeit durchaus in Abrede gestellt, in 12 Fällen werden keine Angaben über Störungen der Herztätigkeit gemacht und nur in 6 Fällen wurden akut einsetzende Störungen gesehen, nämlich eine Tachykardie von 120—140 Pulsschlägen in der Minute. In einem Falle ging dieser Tachykardie ein kurzdauerndes, etwa 10 Minuten währendes Reizungsstadium mit Pulsverlangsamung voraus. In allen anderen Fällen setzte die Lähmungserscheinung (Pulsbeschleunigung) ohne vorherige Reizung sofort nach der Durchschneidung ein, um jedoch nach einigen Stunden bis 14 Tagen wieder zu verschwinden. Dauererscheinungen wurden nicht beobachtet.

Hinsichtlich der Atmung sind ebenfalls nur in 6 Fällen plötzlich einsetzende schwerere Störungen beobachtet worden, während in allen anderen Fällen bedrohliche Symptome von seiten der Atmung fehlten. Allerdings sind die aus älterer Zeit stammenden Angaben größtenteils recht ungenau. Am exaktesten beschreibt Billroth Vertiefung, Verlangsamung und Unregelmäßigkeit der Atmung nach einseitiger Durchschneidung des Nerven.

Wie für die Herztätigkeit ließen sich auch für die Atmungsorgane keine Dauerstörungen, welche der einseitigen Vagusdurchschneidung zur Last gelegt werden können, ermitteln. Sekundäre Lungenkomplikationen ließen sich stets aus anderen Ursachen erklären und die einzige dauernde Folge, die halbseitige Recurrenslähmung, ist nach klinischer Erfahrung nicht für die Entstehung einer Pneumonie verantwortlich zu machen.

Also hat die einseitige Vagotomie auch beim Menschen eine vorübergehende Pulsbeschleunigung als Zeichen des Fortfalles des Hemmungstonus zur Folge. Dieser Tachykardie geht zuweilen eine kurzdauernde Verlangsamung als Reizwirkung voraus.

Die Ausfallserscheinungen von seiten der Atmung scheinen nach den klinischen Beobachtungen beim Menschen prägnanter zu sein. Vorübergehende Unregelmäßigkeit und Vertiefung der Atmung scheint vorzukommen. Vermutlich entsteht die Unregelmäßigkeit durch Reizung bei der Durchtrennung des Vagus; die Verlangsamung der Atmung hat ihren Grund im Ausfall der Vagusimpulse, die zum Atemzentrum gehen.

Es ergibt sich demnach als Resultat, daß die einseitige glatte Vagusdurchschneidung, also die Lähmung, beim Menschen mit keiner direkten Lebensgefahr verbunden ist und, abgesehen von der Lähmung der vom Vagus innervierten Muskeln, keine dauernden Störungen hinterläßt.

Ein ganz anderes Bild entrollt sich jedoch bei der Beobachtung der klinischen Symptome der Vagusreizung durch operative Schädigung des Nervenstammes, durch Quetschung, Ligieren oder Zerren, und diese



Schädigung sehen wir gerade als unvermeidlich bei den Oesophagusoperationen infolge der notwendigen weiten Ablösung der Nerven in dem sehr schwierigen und tiefliegenden Operationsgebiet.

Reich konnte außer eigenen 4 Fällen noch 24 entsprechende Mitteilungen aus der Literatur zusammenstellen.

Hinsichtlich der Herzsymptome finden sich bei 11 Beobachtungen brauchbare Angaben. Es wird übereinstimmend berichtet über unmittelbar einsetzende schwere Alteration der Herztätigkeit im Sinne der Herzhemmung und zwar in allen Graden, von leichter Pulsverlangsamung bis zum völligen Herzstillstand und Exitus letalis. Bei günstigem Ausgange ging eine leichte Pulsfrequenz als Lähmungssymptom der Wiederkehr des Normalzustandes voraus.

Noch häufiger, nämlich in 15 Fällen (auf 28) sind akut einsetzende Atmungserscheinungen beschrieben, heftige Hustenanfälle, hochgradige Dyspnöe bis zum Übergang in schwere Asphyxie, ja momentaner, letaler Atmungsstillstand.

Durch das zeitliche Zusammenfallen der Herz- und Atmungsstörungen wird das klinische Bild besonders eindrucksvoll. In 5 Fällen (auf 28) trat Exitus letalis ein.

Die klinischen Erscheinungen der akuten Atmungsstörungen bei Vagusreizung sind nach Reich zusammengefaßt folgende: In leichteren Fällen zuweilen krampfhafte, keineswegs immer unbedenkliche Hustenanfälle. In anderen, ohne Husten ablaufenden Fällen verändert sich die Atmung nach Rhythmus und Qualität. Die Respiration stockt plötzlich, und nach der ersten bedrohlichen Pause folgen entweder rasch aufeinander oder häufiger durch längere Pausen exspiratorischer Stillstände getrennt einige Atemzüge, die als forciert, schnappend, oberflächlich sakkadiert, stets als ungenügend bezeichnet werden und rasch zu einem längeren Atmungsstillstand überleiten.

Überblickt man die klinischen Folgen der glatten Vagusdurchschneidung, also einseitiger reizloser Vaguslähmung, und der einseitigen Vagusquetschung und Reizung, so ist der Unterschied in die Augen springend. Im ersteren Falle eine ungefährliche, abgesehen von der Recurrenslähmung, folgenlose Verletzung. Im letzteren Falle akute, schwerste Lebensgefahr.

Es ist das Verdienst Reichs, fußend auf unseren Kenntnissen von der Leitungsunterbrechung der Nerven durch das Cocain bei der Lokal- und Leitungsanästhesie die Ausschaltung der verhängnisvollen Wirkung der einseitigen traumatischen Reizung des Vagus durch seine Cocainisierung ausgearbeitet zu haben.

Zur experimentellen Lösung dieser Aufgabe hat Reich zunächst die Übereinstimmung der Erscheinungen im Tierexperiment und der klinischen Beobachtungen nachgeprüft.



Hinsichtlich der einseitigen Vagotomie fand Reich die in der Physiologie bekannten Tatsachen bestätigt, daß Tiere die einseitige Vagotomie ohne sofort auftretende oder später in Erscheinung tretende schwere Symptome ertragen. Abgesehen von der Stimmbandlähmung wiesen die Tiere eine mehrere Tage anhaltende, an Intensität schwankende Tachykardie auf. Die Atmung zeigte häufig eine unbedeutende und rasch vorübergehende Größenzunahme nach In- und Exspirationsstellung bei gleichzeitiger Frequenzverminderung. Weitere Störungen zeigten sich nicht.

„Die einseitige Vagotomie erzeugt also Symptome, welche qualitativ mit den klinischen Erscheinungen vollkommen übereinstimmen."

Bei der Vagusreizung treten jedoch gegenüber den klinischen Beobachtungen gewisse Unterschiede hervor, welche sich ebenso bei den von uns ausgeführten Versuchen zu erkennen geben, nämlich eine erheblich geringere Wirkung mechanischer Insulte beim Tiere, so daß direkter tödlicher Ausgang beim Tier nicht wie beim Menschen durch Vagusquetschung eintritt. Reich benutzte deshalb ebenso wie wir in der Hauptsache faradische Reizung der Nerven, deren Intensität sich leicht abstufen läßt.

Bei den Versuchen mittelst der elektrischen Reizung ließen sich nun alle wesentlichen Symptome, welche bei den klinischen Beobachtungen am Menschen als Vagusreizwirkung zu deuten sind, beim Tiere in voller Übereinstimmung erzeugen.

Hinsichtlich der Herzfunktion: brüske Blutdrucksenkung mit Vaguspulsen, je nach der Intensität des Reizes bis zu diastolischem Herzstillstand.

Hinsichtlich der Atmung: hochgradige Abflachung der Atmung nach der Exspirationsstellung hin, je nach der Reizstärke bis zum Stillstand in Exspirationsstellung.

Die Nachwirkung auf die Herztätigkeit ist kurzdauernd, die Nachwirkung auf die Atmung hält etwas länger an.

Die mechanischen Reizungswirkungen waren stets weniger konstant und weniger schwer.

Präparatorische Freilegung war ohne Reizaffekt.

Zerrung der Nerven rief eine geringe Blutdrucksenkung ohne respiratorische Störung hervor.

Zentraler Zug war wirkungslos.

Peripherer Zug bedingte dagegen regelmäßig eine geringe Blutdrucksenkung.

Abschnürung und starke Quetschung hatten zuweilen Blutdrucksenkung und Verlangsamung und Abflachung der Atmung zur Folge, in anderen Fällen bewirkten sie als Zeichen sofortiger Lähmung eine Blutdrucksteigerung ohne deutliche Hinderung der Atmung.

Im allgemeinen hatten also alle Versuche mit mechanischer Reizung

einen beträchtlich geringeren Erfolg als die Versuche elektrischer Reizung und zeigten im Vergleich zum Menschen nicht die Schwere und Konstanz der Reizungserscheinungen.

Die Versuche, welche Reich anstellte, um durch Aufhebung der Leitung des Nervenstammes die deletäre Wirkung schwerster Reize zu verhindern, fielen in durchaus positivem Sinne aus. Er verwandte allerdings 20 proz. Cocainlösung und hüllte den freigelegten Nervenstamm in ein mit der Lösung getränktes Wattebäuschchen ein. Die Cocainwirkung ist unter diesen Umständen eine fast momentane. Im Bereich einer cocainisierten Stelle sind elektrische Reize, welche sonst sofortigen Atmungs- und Herzstillstand bewirken, ohne jeden Einfluß. Dasselbe ist infolge der Leitungsunterbrechung der Fall, wenn der Nerv an zwei Stellen oberhalb und unterhalb cocainisiert wird und der Reiz auf die dazwischenliegende nicht cocainisierte Strecke einwirkt. Die vorübergehende Cocainlähmung hat selbstverständlich keinerlei schädliche Nachwirkung, speziell keine dauernde Recurrenslähmung zur Folge.

Auch in der Leipziger chirurgischen Klinik konnten wir vor kurzem einen Fall beobachten, der den erwähnten Beobachtungen Reichs über die Wirkung der traumatischen Vagusreizung entspricht. Bei dem Versuche der Exstirpation eines hochsitzenden Oesophaguscarcinoms am Hals (Geh. Rat Payr) wurde der freigelegte Vagus mit dem Gefäßbündel stark zur Seite gezogen. Die Folge war eine unmittelbare schwere Synkope, völliges Aussetzen von Puls und Atmung. Sofortige Cocainisierung des Nervenstammes ließ den Reizungszustand, der nach Entfernung des drückenden Hakens noch anhielt, unter künstlicher Atmung nach wenigen Minuten verschwinden, und die Operation konnte trotz weiteren Druckes auf den Nerven fortgesetzt werden. Unseres Wissens ist dies der erste Fall, in dem bei schwerer Vagusreizung die im Tierversuch begründete Methode der Vaguscocainisierung einen Vagus-Todesfall verhindert hat.

Somit ist also experimentell und klinisch der Wert und die Notwendigkeit der Vagusausschaltung bei unvermeidlichen operativen Schädigungen der Nerven durch das Cocain bewiesen. Für die experimentellen Untersuchungen der Vaguscocainisierung im intrathorakalen Abschnitt der Nerven bei Operationen am Oesophagus oder den Lungen handelte es sich also nur noch darum, die speziellen physiologischen und anatomischen Verhältnisse, die hierbei in Betracht kommen, zu ermitteln und die den besonderen physiologischen Verhältnissen entsprechende Technik der Cocainisierung zu finden.

Fragestellung und Versuchstechnik.

Bei den diesbezüglichen Versuchen, die im physiologischen Institut in Königsberg ausgeführt wurden, war uns zunächst das Bemühen maß-



gebend, die Versuchsanordnung nach Möglichkeit genau den Verhältnissen anzupassen, wie sie bei intrathorakalen Operationen am Menschen gegeben sind. Es wurde demnach die Freilegung des intrathorakalen Teiles der Vagi bei Hunden von einem Intercostalschnitt entsprechend der Technik der Thorakotomie durchgeführt. Bei Kaninchen mußte allerdings eine partielle Fensterung des Thorax vorgenommen werden. Da die Versuche den bei operativen Eingriffen vorkommenden Läsionen der Vagi entsprechen sollten, war nicht beabsichtigt, die vielfachen physiologischen Komponenten der Vagusleitung zu berücksichtigen. Die Untersuchung erstreckte sich nur auf die Herzwirkung und die Wirkung auf die Atmung.

Da die Herz- und Lungenäste des Vagus im oberen Brustteil den Stamm des Nerven verlassen, so ist es nicht möglich, daß bei den Operationen am unteren Abschnitt des Oesophagus die schweren Störungen durch direkte Reizung dieser Äste entstehen. Somit bleibt die Möglichkeit, daß durch Reizung des Vagusteiles unterhalb des Abganges dieser Äste auf reflektorischem Wege die beschriebenen Wirkungen erzeugt werden. Diese Frage sollte untersucht werden.

Ferner war zu entscheiden, ob vom Brustteil des Oesophagus die Atmungsstörung oder die Herzhemmungswirkung überwiegt, oder ob beide gleich bedeutungsvoll sind. Nach unseren klinischen Beobachtungen konnte man annehmen, daß die Atmungsstörungen schwerwiegender sind als die Störungen der Herzfunktion, denn gerade die schwere Störung der Atmungstätigkeit gab den Operationen während der Dauer des Eingriffs den so höchst bedrohlichen Charakter. Eine Herzwirkung trat anscheinend mehr als Nachwirkung hervor. Anatomisch ließe sich diese Erscheinung dadurch erklären, daß die Lungenäste tiefer den Stamm des Vagus verlassen, als die Herzfasern. Daher könnten bei der Arbeit an tieferen Abschnitten des Vagus erstere allein oder wenigstens schwerer geschädigt werden als die Herzäste, und hätte es demnach vielleicht genügen können, die reflektorische Leitung der Atmungssteuerung allein auszuschalten. Dies wäre nun indirekt durch Cocainisierung am Halse möglich gewesen.

Mit dieser Überlegung ergibt sich weiter die Frage, ob beiderseitige vorübergehende Vagusausschaltung lebensgefährlich ist oder ob sie ohne Gefahr und Folgeerscheinung bleibt.

Würde man jedoch bei der intrathorakalen Vagusläsion finden, daß außer der Atmungsstörung auch die zentrifugale Herzhemmung eine gleich wichtige Rolle spielt, so wäre man genötigt, direkt am Orte der Läsion die zentrifugalen Vagusäste durch Cocainisierung auszuschalten.

Hieran endlich knüpft sich die Frage, ob bei der lokalen Leitungsunterbrechung der zentrifugalen Herzfasern auch die zentripetalen

Lungenäste genügend beeinflußt werden können, um auf diese Weise beide Schädigungen auf einmal zu beseitigen.

Auf Grund dieser Überlegungen kamen wir zu folgender Disposition der Versuche.

I. Beiderseitige Vaguscocainisierung am Halse.

1. Beiderseitige Cocainisierung der Vagi am Hals, Beobachtung des Eintritts der Symptome der Vaguslähmung (als Beweis ihrer Unterbrechung) durch Puls- und Atmungsregistrierung;
2. beiderseitige Vaguscocainisierung und Beobachtung des klinischen Verlaufes bei verschiedenen Tieren: Hund, Katze, Kaninchen.

II. Beobachtung der Reizwirkung der Vagusläsionen intrathorakal in verschiedenen Abschnitten seines Stammes, und zwar:

1. unterhalb des Abganges der Herz- und Lungenäste am unteren Teil des Oesophagus;
2. im Bereiche des Abganges der Herz- und Lungenäste.

Die Wirkung der Vagusreizung wurde in getrennten Versuchen registriert:

1. die Wirkung auf das Herz durch die Aufzeichnung des Blutdruckes;
2. die Wirkung auf die Atmung durch die Kurve der Respiration.

III. Schließlich wurde der Effekt der Cocainisierung beobachtet:

1. am Herzen durch direkte intrathorakal angeführte Cocainisierung (Registrierung des Blutdruckes);
2. an der Atmung:
   a) durch die indirekte am Hals vorgenommene Cocainisierung der Vagi,
   b) durch die direkte intrathorakale Cocainisierung bei gleichzeitiger Registrierung der Atmungskurve.

Zu erwähnen wäre noch, daß wir nicht wie Reich eine hochkonzentrierte Cocainlösung verwendet haben, sondern die in der Technik der Lokal- und Leitungsanästhesie allgemein übliche Novocainlösung mit Adrenalinzusatz. Für die Leitungsunterbrechung des Nervenstammes am Hals wurde die 1proz. Lösung mit feinster Kanüle in die Nervenscheide eingespritzt. Zur Infiltration des Nervenstammes und seiner weiteren Umgebung in der Gegend des Lungenhilus und Aortenbogens wurde 0,5proz. Lösung verwendet.

Schließlich sei noch hervorgehoben, daß wir, wie Reich, da beim Tier traumatische Läsionen der Nerven nicht den gleich augenfälligen Ausschlag geben, wie dies anscheinend beim Menschen der Fall ist, zur Reizung vorwiegend den faradischen Strom angewendet haben. Es hat dies außerdem den Vorteil, die Reizstärke quantitativ leicht abstufen zu können. Die störende Wirkung der Stromschleifen haben wir nach Möglichkeit dadurch auszuschalten versucht, daß der Nervenstamm exakt vom anliegenden Gewebe befreit, auf isolierte Elektroden auf-



geladen und an diesen in die Höhe gehoben wurde, so daß die Elektroden nirgends mit den Geweben des Körpers in Berührung kamen.

Versuch Nr. 1 (9. Mai 1911).

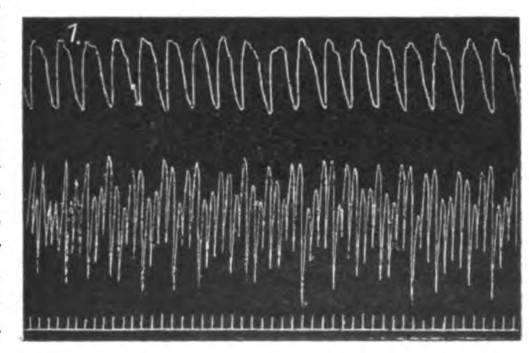
Hund, männlich, 10 Kilo.

Morphium subcutan 0,1.

Nach Eintritt der Narkose Isolierung der rechten Art. carotis und vorsichtige Freilegung beider Vagi.

Einbinden einer Kanüle in die rechte Carotis zur Registrierung der Pulskurve und des Blutdruckes.

Die Atmung wird vom Nasenloch aus registriert mittels Sandströms Kapsel. Nach Aufzeichnung der normalen Puls- und Atmungskurve (Kurve 1) Injektion von je 1 ccm Novocain-Adrenalin-Lösung 1% in die Nervenscheide.

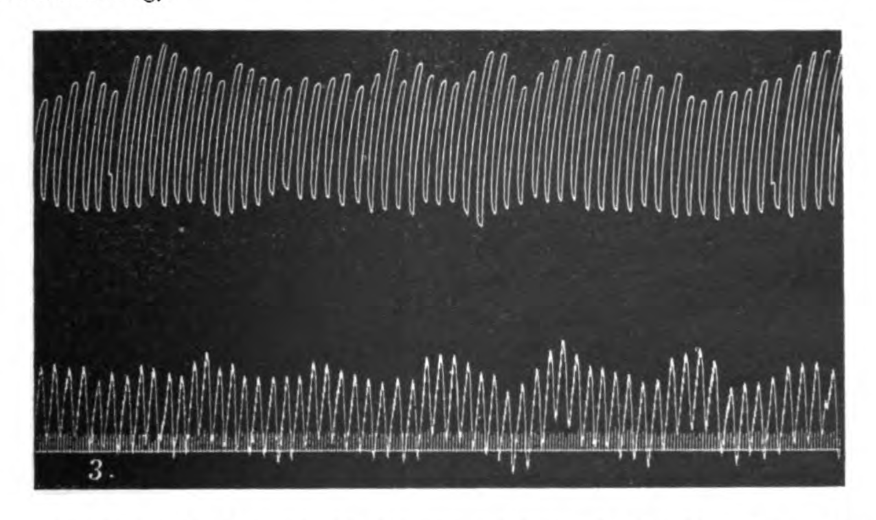


Änderung der Puls- und Atmungskurven im Sinne einer vollständigen doppelseitigen Vaguslähmung, der Blutdruck steigt unter starker Beschleunigung der Herzaktion, so daß der Atmungsschreiber wiederholt verstellt werden muß, weil die Kurven ineinander kommen (Kurve 2 s. S. 248).

Nach einiger Zeit große Unregelmäßigkeit der Atmung, während der Blutdruck hoch bleibt.

Elektrische Prüfung am cocainisierten Nerven ergibt keinen Ausschlag.

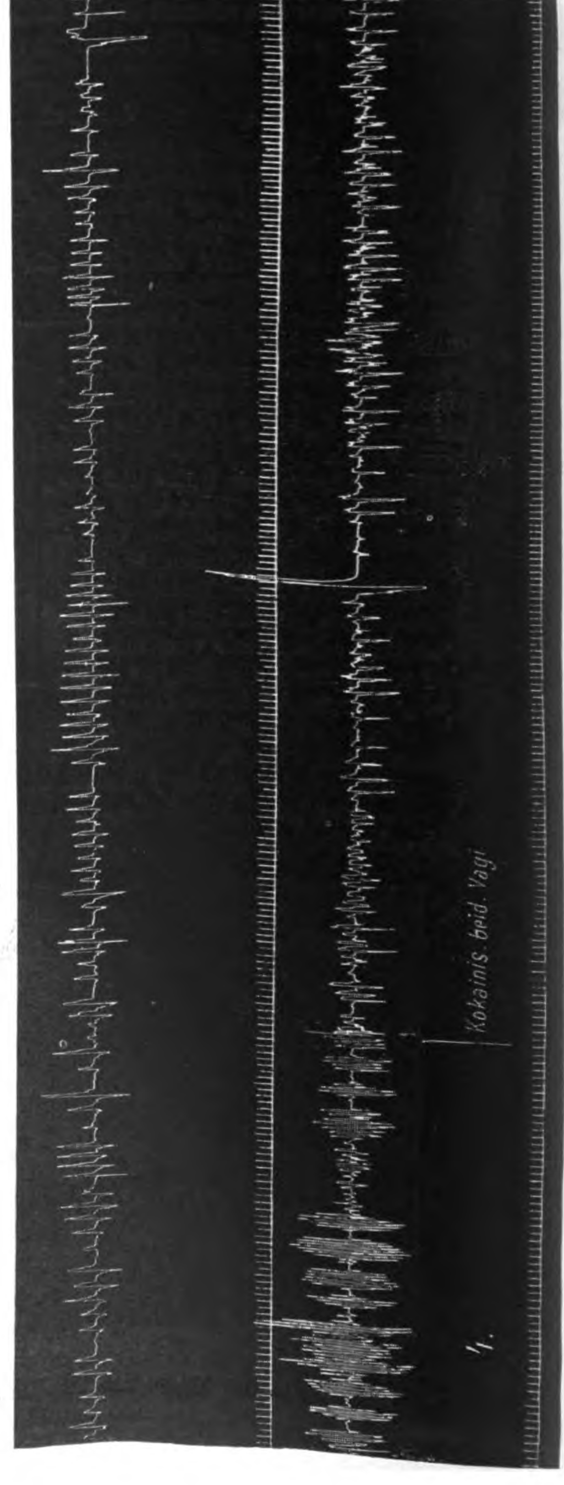
Schließlich bleiben die Kurven ganz gleichmäßig (Kurve 3 mit veränderter Zeitschreibung).



Ergebnis des Versuches ist die unmittelbare Gefahrlosigkeit der vorübergehenden doppelseitigen, also totalen Vaguslähmung durch Novocain.



2.



Versuch Nr. 2 (22. September 1911).

Kleiner Hund.

Morphium 0,005 pro Kilo.

Atmungsregistrierung, Atmung unruhig; dann doppelseitige Cocainisierung der Vagi am Hals, Atmungstypus verändert, langsamer, regelmäßiger (Kurve 4 unten). Keine Cyanose. Beobachtung 1 Stunde. Kurve der Atmung unverändert (Kurve 4 oben). Der Hund bleibt am Leben.

Ergebnis: Bestätigung des Versuches Nr. 1.

Versuch Nr. 3 (17. Mai 1911).

Katze, weiblich.

Freilegung beider Vagi am Halse. Injektion von je 1 ccm 1 proz. Novocain-Adrenalin-Lösung in die Nervenscheide. Schluß der Halswunde.

Das Tier zeigt nach dem Erwachen aus der Narkose keinerlei Störung und bleibt gesund.

Versuch Nr. 4 (22. November 1911).

Foxterrier.

Freilegung der Vagi am Halse. Injektion von je 0,5 ccm 1 proz. Novocain-Adrenalin-Lösung in die Nervenscheide. Schluß der Halswunde.

Der Hund läuft nach dem Erwachen aus der Narkose herum und bleibt gesund.

Versuche Nr. 5, 6, 7.

Doppelseitige Cocainisierung der Vagi am Hals beim Hund wird ohne Folgen überstanden.

Versuch Nr. 8 (16. Mai 1911).

Weiblicher Hund, 17 Kilo.

Morphium 0,16 subcutan. Isolierung der Trachea und der linken Carotis.

Einbinden einer Glaskanüle in die Trachea. Die Kanüle wird nach Eröffnung des Thorax mit einem Sauerstoffüberdruckgebläse mit Wasserausatmungsventil verbunden.

Einbinden einer Kanüle in die linke Carotis zur Registrierung des Blutdruckes. Eröffnung des Thorax mit Intercostalschnitt. Regulierung des Sauerstoffüberdruckes, bis die Lunge genügend gebläht ist. Freilegen des Oesophagus und des leicht sichtbaren linken Vagus, und nach Vorziehen des Oesophagus auch des rechten Vagus.

Die Zerrung bei der Isolierung der Vagi in ihrem unteren Abschnitt hat keinen Effekt.

Cocainisierung beider Vagi intrathorakal. Darauf starke Quetschung der Vagi in ihrem unteren Abschnitt ohne Änderung der Kurve.

Schluß der Thoraxwunde.

Ergebnis des Versuches ist die Wirkungslosigkeit mechanischer Insulte am unteren Vagusende.

Versuch Nr. 9 (23. Mai 1911).

Schottischer Schäferhund.

Morphium 0,01 pro Kilo.

Blutdruckregistrierung. Sauerstoffüberdruckatmung. Eröffnung des Thorax. Einstellen des Überdruckes bis die Atmung gleichmäßig wird. Am unteren Abschnitt des Oesophagus wird der linke Vagus isoliert und gezerrt durch Anziehen mit einem stumpfen Haken: keine bedeutende Änderung der Kurve (siehe Kurve 5 bei *V*).

Ebenso wird der rechte Vagus im unteren Abschnitt isoliert und gezerrt: ebenfalls kein Ausschlag.



Starke Zerrung am linken Hauptbronchus mittels eines stumpfen Hakens: vorübergehender Herzstillstand mit Nachwirkung (Versuch Kurve 6 bei *Z*).

Da inzwischen starke Abkühlung eingetreten ist, wird der Versuch abgebrochen.

Ergebnis: Er zeigt ebenfalls die Unschädlichkeit mechanischer Reizung des Vagus am unteren Oesophagus, während indirekt die Zugwirkung auf die höheren Abschnitte des Vagus (Zug am Bronchus) starke Herzhemmung entfaltet.

Versuch Nr. 10 (30. Mai 1911).

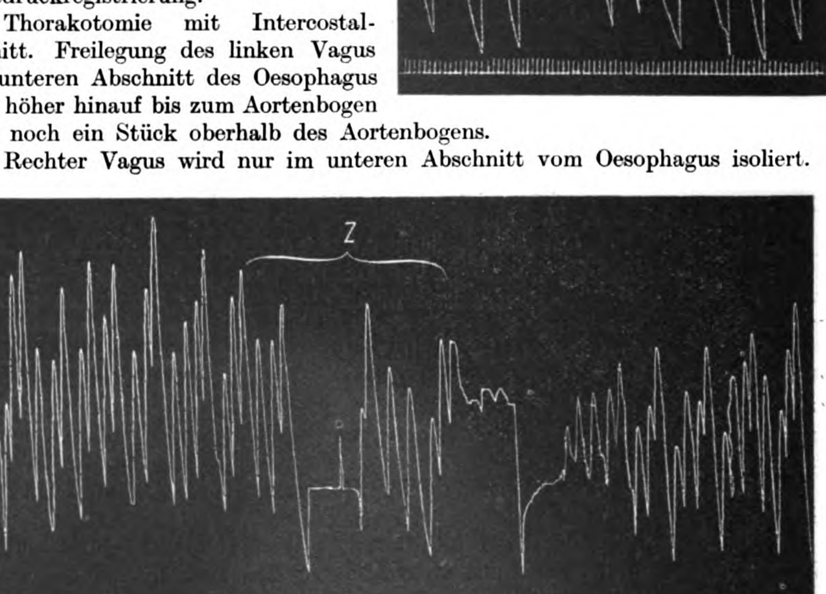
Spitz.

Morphium 0,01 pro Kilo.

Trachealkanüle zur Sauerstoffüberdruckatmung und Carotiskanüle zur Blutdruckregistrierung.

Thorakotomie mit Intercostalschnitt. Freilegung des linken Vagus am unteren Abschnitt des Oesophagus und höher hinauf bis zum Aortenbogen und noch ein Stück oberhalb des Aortenbogens.

Rechter Vagus wird nur im unteren Abschnitt vom Oesophagus isoliert.



Elektrische Reizung des linken Vagus:

1. Peripher vom Arcus aortae bei stärkerem Strom Herzstillstand.
2. Zentral vom Arcus aortae Herzstillstand.
3. Am unteren Abschnitt des Oesophagus: wirkungslos, vorübergehend geringe Blutdrucksteigerung.
4. Am Hals: Herzstillstand.

Das Ergebnis des Versuches ist demnach folgendes:

1. Reizung am Oesophagus ist ohne wesentlichen Einfluß, gelegentlich Andeutung einer minimalen Blutdrucksteigerung.
2. Reizung des Vagus unterhalb des Arcus aortae kann bei starkem Strom Herzstillstand hervorrufen.
3. Reizung zentral vom Arcus aortae und am Halse bewirken Herzstillstand schon bei schwächerem Strom.

Versuch Nr. 11 (15. Juni 1911).

Kaninchen.

Trachealkanüle zur Sauerstoffüberdruckatmung und Carotiskanüle zur Blutdruckregistrierung.

Isolierung des linken Vagus vom Zwerchfell bis zum Aortenbogen, des rechten Vagus nur am Oesophagus. Beides gelingt ohne Zerrung und Nebenverletzungen.

Elektrische Reizung des linken Vagus:

1. Am Oesophagus: ruft Irregularität des Pulses mit Tendenz zur Verlangsamung und Blutdrucksenkung hervor. Bei Annäherung an den Lungenhilus (20 cm Rollenabstand) deutlich Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung (Kurve 7 a, b).
2. Am Lungenhilus: starke Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung, nachher Pulsbeschleunigung (typische Herzvaguswirkung) schon bei schwächerem Strom.
3. Oberhalb des Lungenhilus: derselbe Effekt, nur stärker.
4. Reizung des rechten Vagus unten am Oesophagus ergibt keinen Ausschlag.

Ergebnis: Bestätigung des Versuches Nr. 10, nur tritt in diesem Versuch bei Annäherung an den Lungenhilus schon eine deutliche Herzwirkung hervor, doch erreicht dieselbe trotz starken Stromes keinen bedrohlichen Grad.

Versuch Nr. 12 (27. Juni 1911).

Kaninchen.

Trachealkanüle zur Sauerstoffüberdruckatmung und Carotiskanüle zur Pulsregistrierung.

Thoraxfensterung. Isolierung des linken Vagus bis über den Aortenbogen.

1. Elektrische Reizung des linken Vagus unten am Oesophagus ohne Wirkung auf den Blutdruck. Die Atmung wird etwas beschleunigt.
2. Elektrische Reizung am Hilus ruft leichte Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung bei beschleunigter Atmung hervor.
3. Zerrung des Vagus in Höhe des Lungenhilus bewirkt starke Blutdrucksteigerung.

Cocainisierung des linken Vagus durch perineurale Infiltration.

1. Zerrung des Vagus in Höhe des Hilus bleibt ohne Wirkung.
2. Elektrische Reizung am und oberhalb des Hilus ebenfalls wirkungslos.

(Da das Tier am Ende des Versuches schon sehr schwach war, wird der Versuch als nicht beweisend wiederholt.)

Versuch Nr. 12a (6. Juli 1911).

Kaninchen.

Trachealkanüle zur Sauerstoffüberdruckatmung. Die Carotis wird freigelegt, die Kanüle zur Blutdruckregistrierung jedoch erst nach Eröffnung des Thorax und Isolierung des linken Vagus eingebunden. (Diese Versuchsanordnung wird bei den folgenden Experimenten regelmäßig eingehalten, um vorzeitige Verstopfung der Kanüle durch Blutgerinnung möglichst zu vermeiden.)



Elektrische Reizung des linken Vagus

1. dicht oberhalb des Zwerchfells 15—20 cm Rollenabstand ohne Effekt;





2. höher oben am Oesophagus mit 10 cm Rollenabstand: **Blutdrucksteigerung** mit nachfolgender Senkung (Kurve 8);
3. Reizung des Vagus am **Hilus** mit 10 cm Rollenabstand starke **Blutdrucksenkung mit nachfolgender** starker Steigerung (**Kurve 9**);

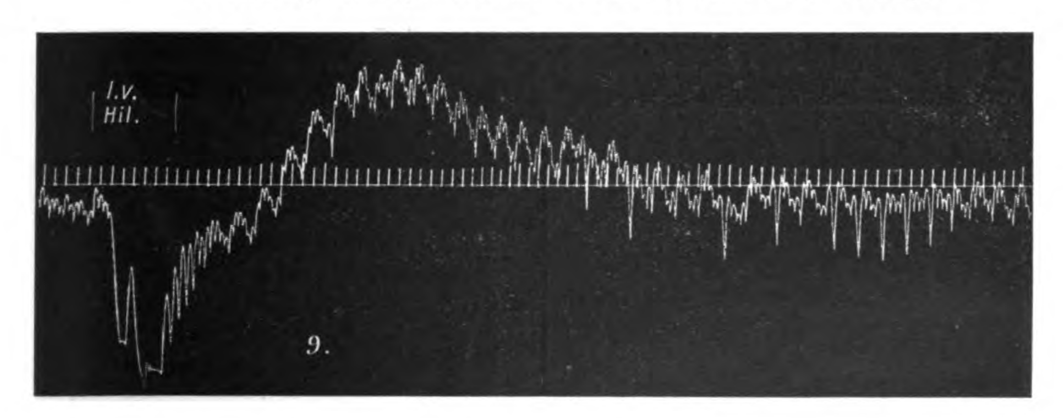
4. Reizung des rechten Vagus am Oesophagus vielleicht eine kleine Blutdrucksteigerung, jedenfalls nachfolgend Blutdrucksenkung.

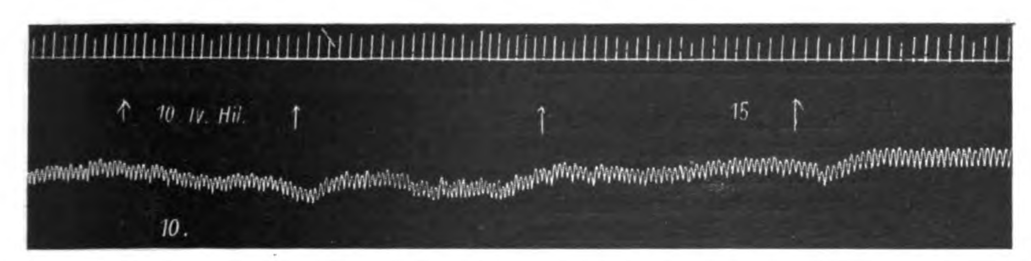
Cocainisierung des linken Vagus:

1. Elektrische Reizung am Oesophagus unterhalb des Hilus mit 10 cm Rollenabstand ohne Effekt.
2. Reizung des linken Vagus am Lungenhilus mit 10 und 15 cm Rollenabstand ohne Effekt (Kurve 10).
3. Reizung noch höher oben oberhalb des Hilus (15 cm Rollenabstand); vorübergehende Blutdrucksteigerung.

Erneut Cocainisierung noch höher oberhalb der letzten Reizungsstelle:

4. Reizung des Vagus oberhalb des Hilus jetzt ebenfalls wirkungslos.





Ergebnis: Die Reizung des Vagus unterhalb des Hilus hat wiederum eine unbedeutende Herzwirkung. Die dem Herzstillstand nahe kommende Herzhemmung bei Reizung des Vagus in Höhe des Hilus und oberhalb desselben ist nach direkter Cocainisierung aufgehoben für gleichen und stärkeren elektrischen Strom.

Versuch Nr. 13 (18. Juli 1911).

Kaninchen.

Sauerstoffüberdruckatmung und Blutdruckregistrierung.

1. Elektrische Reizung des Vagus unten am Oesophagus wirkungslos.
2. Oberhalb des Hilus starke Blutdrucksenkung, fast Herzstillstand und Beschleunigung der Atmung (Kurve 11).

Cocainisierung: Leichte Zeichen einer Cocainintoxikation (es war hier 1 proz. Lösung mittels Wattebäuschchens auf den Nerven gelegt worden). Unruhe, Pulsbeschleunigung, Blutdrucksenkung. Nach Aufhören dieser Symptome:

1. Elektrische Reizung am Hilus und oberhalb mit demselben Strom wie oben ohne Einfluß (Kurve 12).



2. Wiederholte Reizungen haben keine direkte Wirkung. Einige Male tritt jedesmal nach dem Aufhören der Reizung Unruhe des Tieres und dadurch bedingte Blutdrucksteigerung ein (Kurve 12). Schließlich hört die Unruhe des Tieres auf und wird die Kurve trotz elektrischer Reizungen ganz gleichmäßig.

Ergebnis: Bestätigung des Versuches Nr. 12, daß die direkte intrathorakale Cocainisierung des Vagus die Reizwirkung auf die Herzfunktion vollkommen aufhebt.

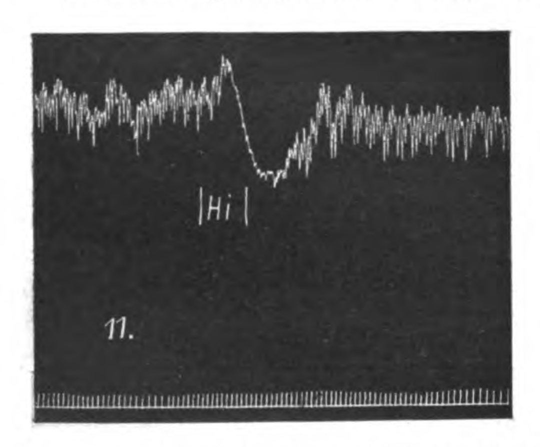
Versuch Nr. 14 (11. September 1911).

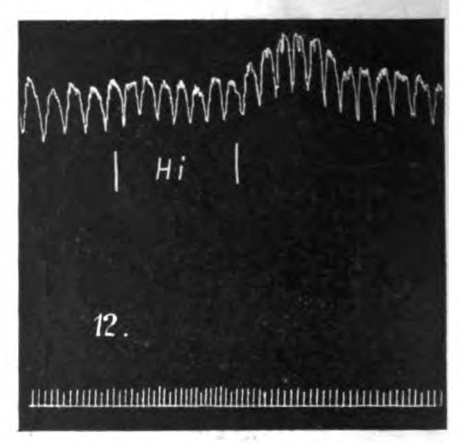
Junge Teckelhündin.

0,005 Morphium pro Kilo. Nachher etwas Äthernarkose.

Trachealkanüle zur Sauerstoffüberdruckatmung.

Blutdruckregistrierung. Thorakotomie mit Intercostalschnitt, Isolierung des linken Vagus am Hilus und oberhalb des Hilus bis oberhalb des Aortenbogens.





1. Elektrische Reizung unterhalb des Hilus am Oesophagus, kein Ausschlag.
2. Reizung am oberen Hilusrande zwischen Lungenhilus und Aortenbogen, leichte Blutdrucksenkung.
3. Reizung oberhalb des Aortenbogens mit schwachem Strom: langsame, aber ausgiebige Blutdrucksenkung.

Cocainisierung durch peraneurale Injektion von $^1/_2$ ccm 1 proz. Novocain-Adrenalin-Lösung in Höhe des Aortenbogens und oberhalb desselben. Der Blutdruck steigt nach der Cocainisierung.

1. Elektrische Reizung am Aortenbogen und oberhalb desselben: anfangs noch leichte Blutdrucksenkung, später keine Reaktion mehr.
2. Reizung am Hilus ohne jeden Ausschlag.

Ergebnis: Bestätigung der vorigen am Kaninchen ausgeführten Versuche. Bei direkter Reizung der Herzäste oberhalb des Aortenbogens läßt sich die Reizwirkung durch die Cocainisierung an gleicher Stelle vollkommen blockieren.

Versuch Nr. 15 (16. September 1911).

Kleiner Hund.

0,005 Morphium pro Kilo bewirkt fast zu tiefe Narkose, sehr verlangsamte Atmung und Cyanose. Versuch anfangs mit Pneumothoraxatmung begonnen, mußte mit Sauerstoffüberdruckatmung wegen der starken Verlangsamung der Atmung durchgeführt werden.

Atmungsregistrierung mittels Trachealkanüle.



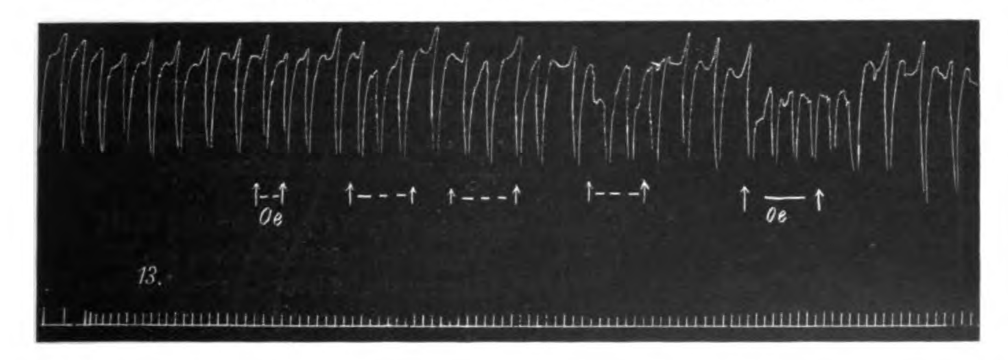
Freilegung des linken Vagus vom Zwerchfell bis zum Lungenhilus.

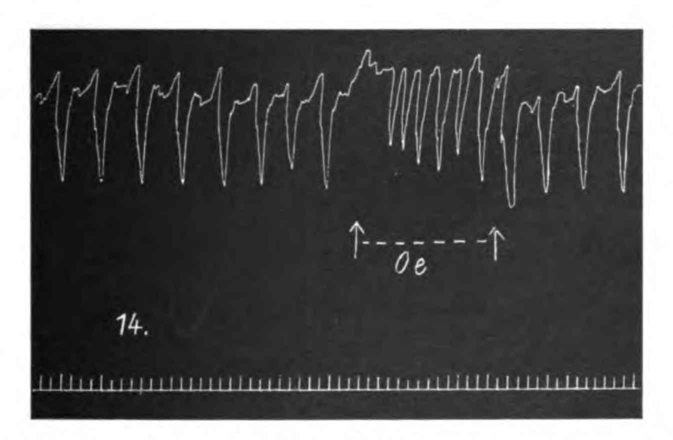
Elektrische Reizung:

1. Am Oesophagus ganz oder fast wirkungslos (Kurve 13).
2. Stärkere elektrische Reizung am Oesophagus, Beschleunigung der Atmung (Kurve 14).
3. Am unteren Rande des Lungenhilus: Atmungsbeschleunigung, bei stärkerem Strom Atmungspausen (Kurve 15).

Cocainisierung des linken N. Vagus am Hals durch Injektion von 0,5 ccm 1 proz. Novocain-Adrenalin-Lösung in die Nervenscheide. Pause von 3 Minuten.

Reizung am Lungenhilus mit starkem Strom wirkungslos (Kurve 16).





Ergebnis: Es gelingt indirekt durch Leitungsunterbrechung am Hals die Beeinflussung der Atmung bei intrathorakaler Reizung der Lungenäste zu unterdrücken.

(Bei starker Reizung des unteren Vagusabschnittes ohne Cocain tritt eine gewisse reflektorische Beeinflussung der Atmung auf.)

Versuch Nr. 16 (18. September 1911).

Teckel.

0,005 Morphium pro Kilo; Äther nicht mehr nötig.

Sauerstoffüberdruckatmung und Atmungsregistrierung von der Trachealkanüle aus.

Elektrische Reizung des linken Vagus am Hilus hat sofort Atmungsstillstand zur Folge, mit minutenlanger Nachwirkung (Kurve 17).

Da Fortdauer des Lebens schließlich gefährdet erscheint, wird der Sauerstoffüberdruck erheblich erhöht, hierdurch die Lunge gebläht und künstliche Atmung ausgeführt. Danach kommt die Atmung allmählich wieder in Gang.

Cocainisierung des linken Vagus am Hals mit $^1/_2$ ccm 1 proz. Novocain-Adrenalin-Lösung.

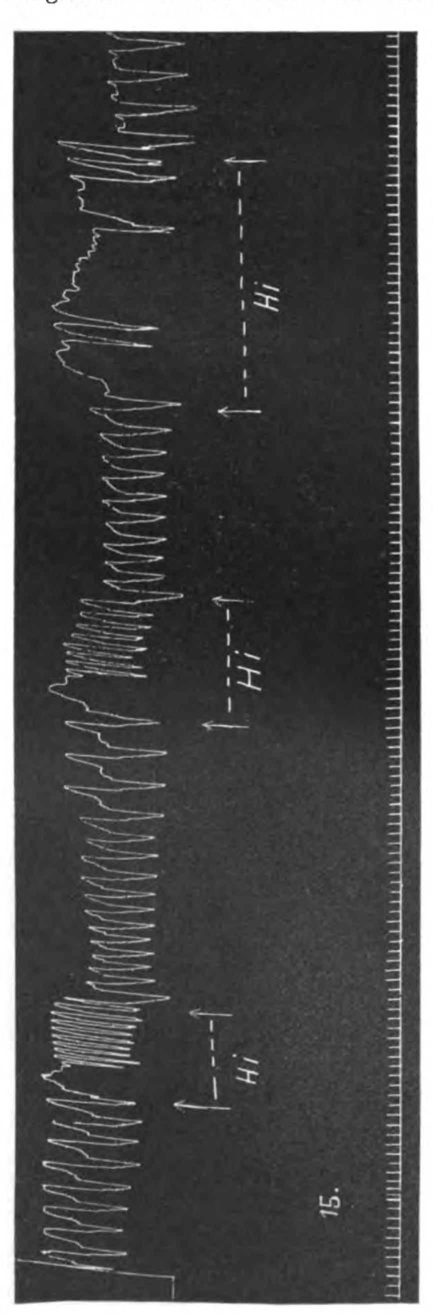
Nach 2 Minuten: Elektrische Reizung wiederum am Hilus mit derselben Stromstärke wirkungslos (Kurve 18).

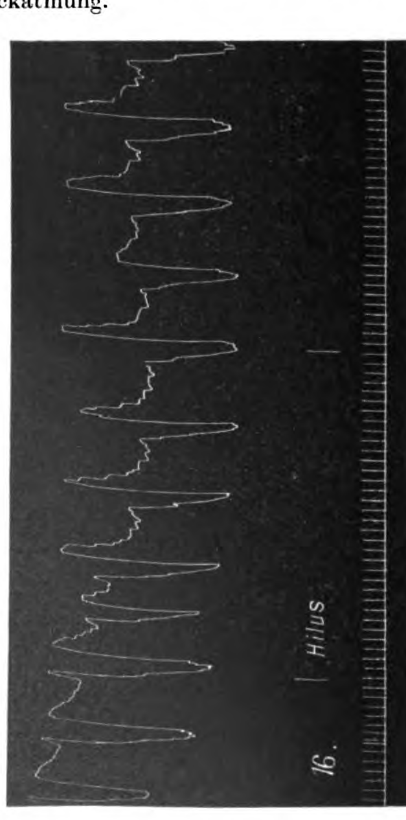
Ergebnis: Bestätigung des Versuches Nr. 15 in sehr eklatanter Weise. Eine Stromstärke, welche bei intrathorakaler Reizung am Hilus einen das Leben bedrohenden Atmungsstillstand hervorrief, blieb nach Blockierung der Nervenleitung am Hals vollkommen wirkungslos.

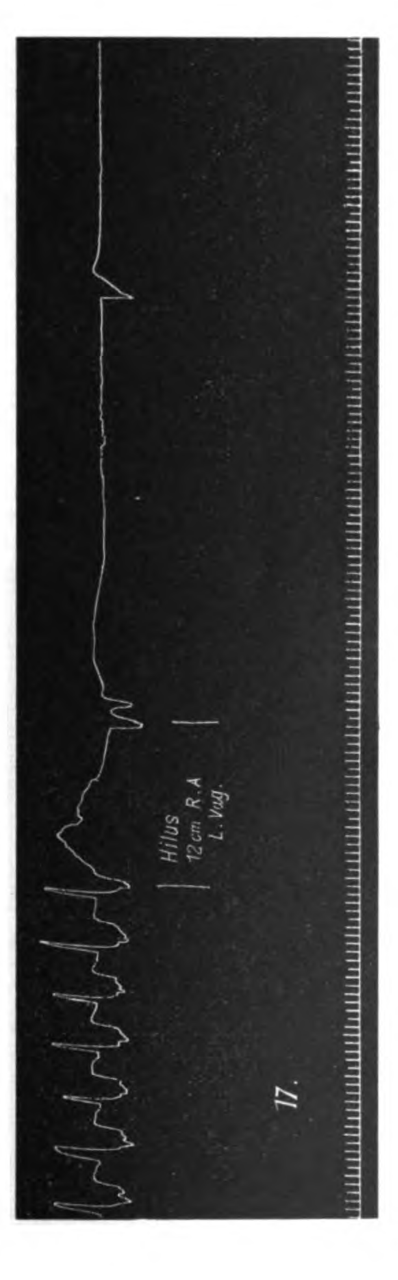
Versuch Nr. 17 (20. September 1911).

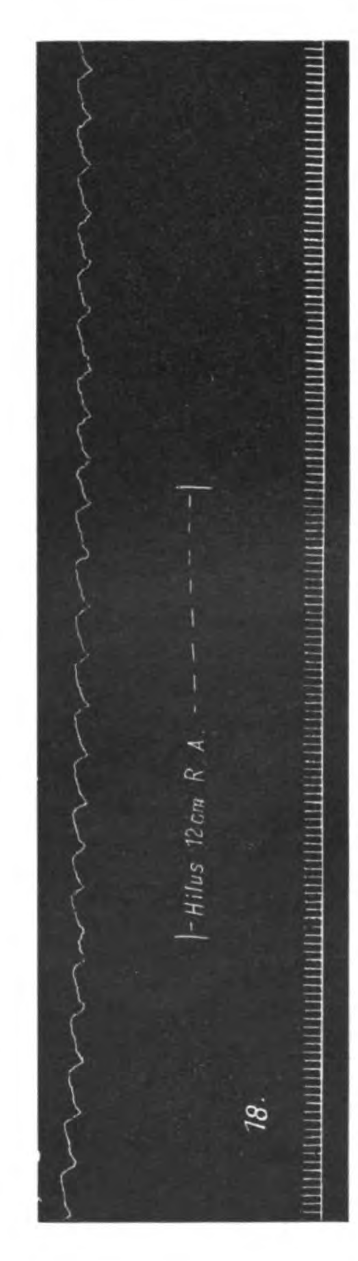
Foxterrier. 0,005 Morphium pro Kilo.

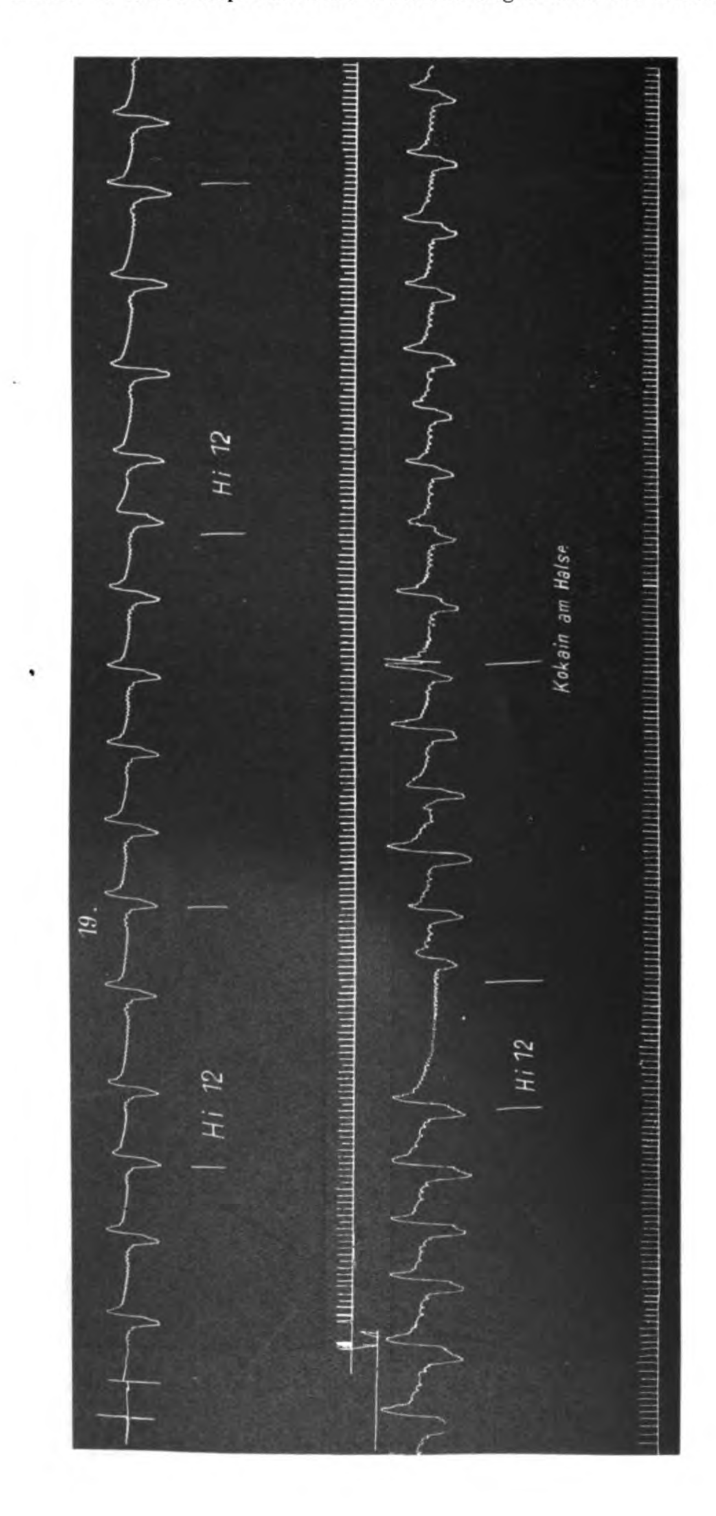
Atmungsregistrierung, Sauerstoffüberdruckatmung.






Hilus
12 cm R. A
L. Vag.
17.


Hilus 12 cm R. A.
18.


19.
Hi 12
Hi 12
Hi 12
Kokain am Halse

Isolierung des linken Vagus vom Zwerchfell bis zum Aortenbogen.

1. Reizung am Hilus mit 12 cm Rollenabstand; Atmungsstillstand, doch kommt nach Unterbrechung des Stromes die Atmung wieder in Gang (Kurve 19 unten). Puls (in der Atmungskurve erkennbar) geht weiter.
2. Cocainisierung am Hals, einige Minuten Pause.
3. Reizung am Hilus wirkungslos (Kurve 19 oben).

Ergebnis: Bestätigung des Versuches 15 und 16.

Versuch Nr. 18 (25. September 1911).

Kaninchen.

Sauerstoffüberdruckatmung, Atmungsregistrierung, Fensterung des Thorax. Freilegung des linken Vagus vom Zwerchfell bis zum Hilus.

1. Elektrische Reizung des linken Vagus am Oesophagus wirkungslos. Erst bei sehr starkem Strom Beschleunigung der Atmung.
2. Am Hilus heftige Atmungsstöße von Atmungspausen unterbrochen (Kurve 20 unten).

Cocainisierung des linken Vagus am Hals (1 proz. Novocain-Adrenalin-Lösung).

Während der Pause nach der Cocainisierung wird die Lunge stärker aufgebläht, die Atmungskurve wird infolgedessen flacher. Während der Fortsetzung des Versuches nimmt die Atmungsgröße mit zunehmendem Lungenkollaps wieder zu.

1. Elektrische Reizung am Hilus, selbst mit sehr starkem Strom hat nur eine kaum merkbare Verlangsamung zur Folge. (Dieselbe Beobachtung wurde auch beim Hund gemacht. Eine Erklärung für diese Erscheinung können wir nicht geben.) (Kurve 20 oben.)
2. Ebenso die Reizung des linken Vagus am Hals im Bereich der cocainisierten Strecke des Nerven.
3. Reizung des nicht cocainisierten rechten Vagus am Hals bei schwachem Strom Verflachung und Beschleunigung der Atmung, bei stärkerem Strom Krampfatmung, so daß die Reizung sofort unterbrochen werden muß.

Ergebnis: Der am Kaninchen unternommene Versuch bestätigt die Resultate der Hundeversuche. Reizung des unteren Vagusabschnittes ist ohne wesentliche Wirkung auf die Atmung. Die schwere Atmungsstörung bei Reizung in Höhe des Hilus wird durch Unterbrechung der Nervenleitung am Hals vollkommen aufgehoben.

Versuch Nr. 20 (12. September 1911).

Foxterrier.

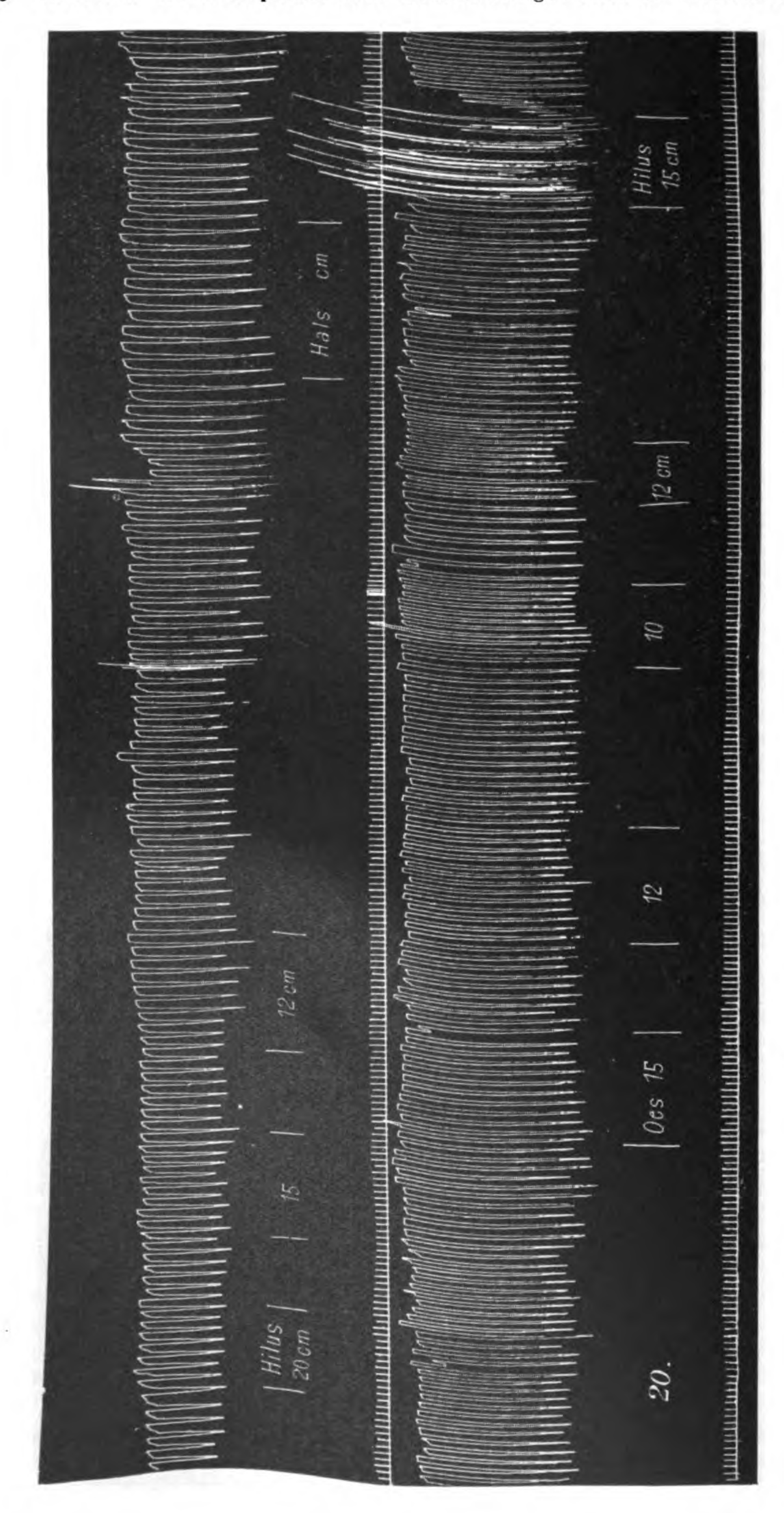
0,005 Morphium pro Kilo.

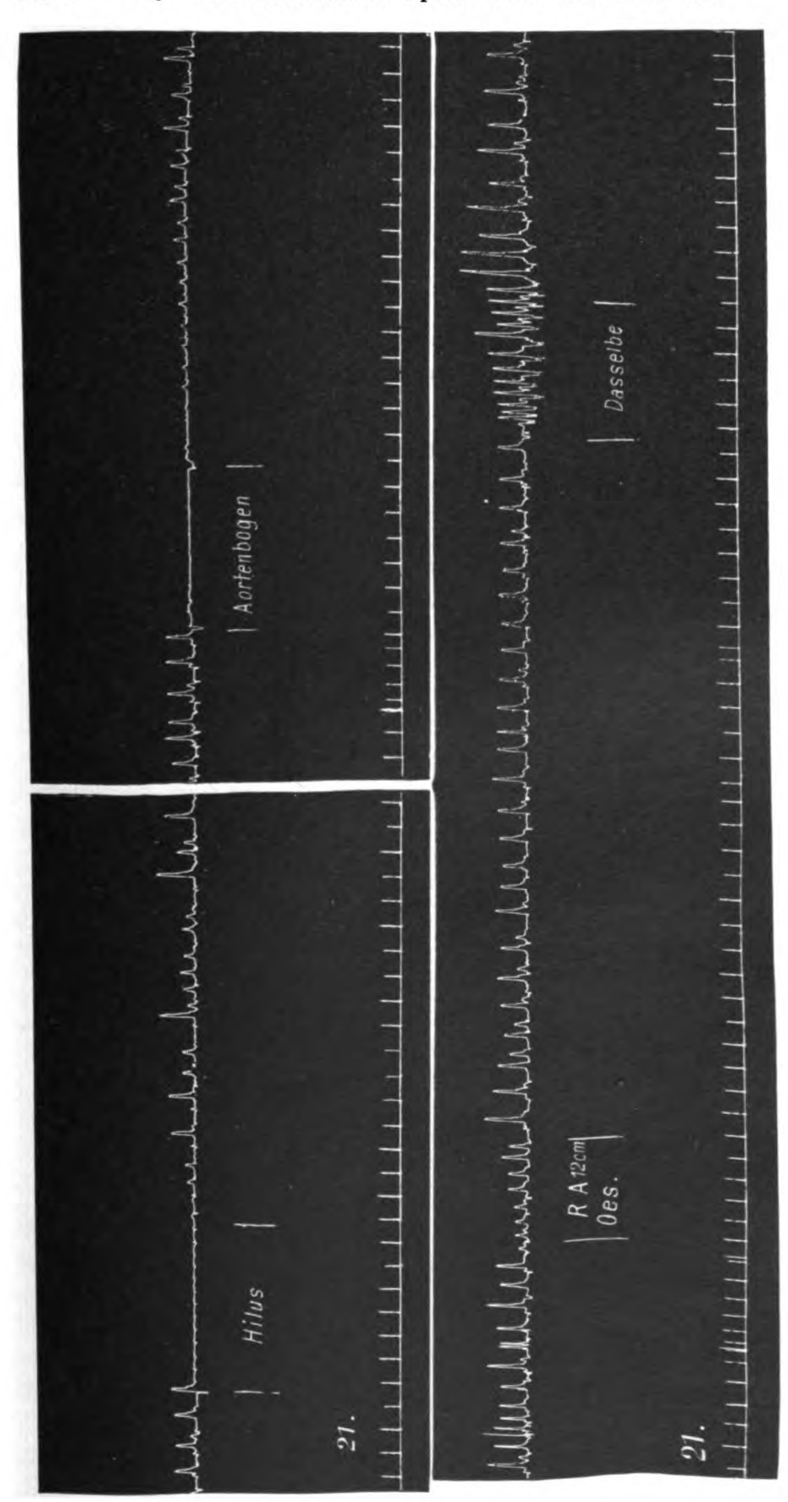
Atmungsregistrierung von einer Trachealkanüle aus. Kein Sauerstoffüberdruck, also Pneumothoraxatmung.

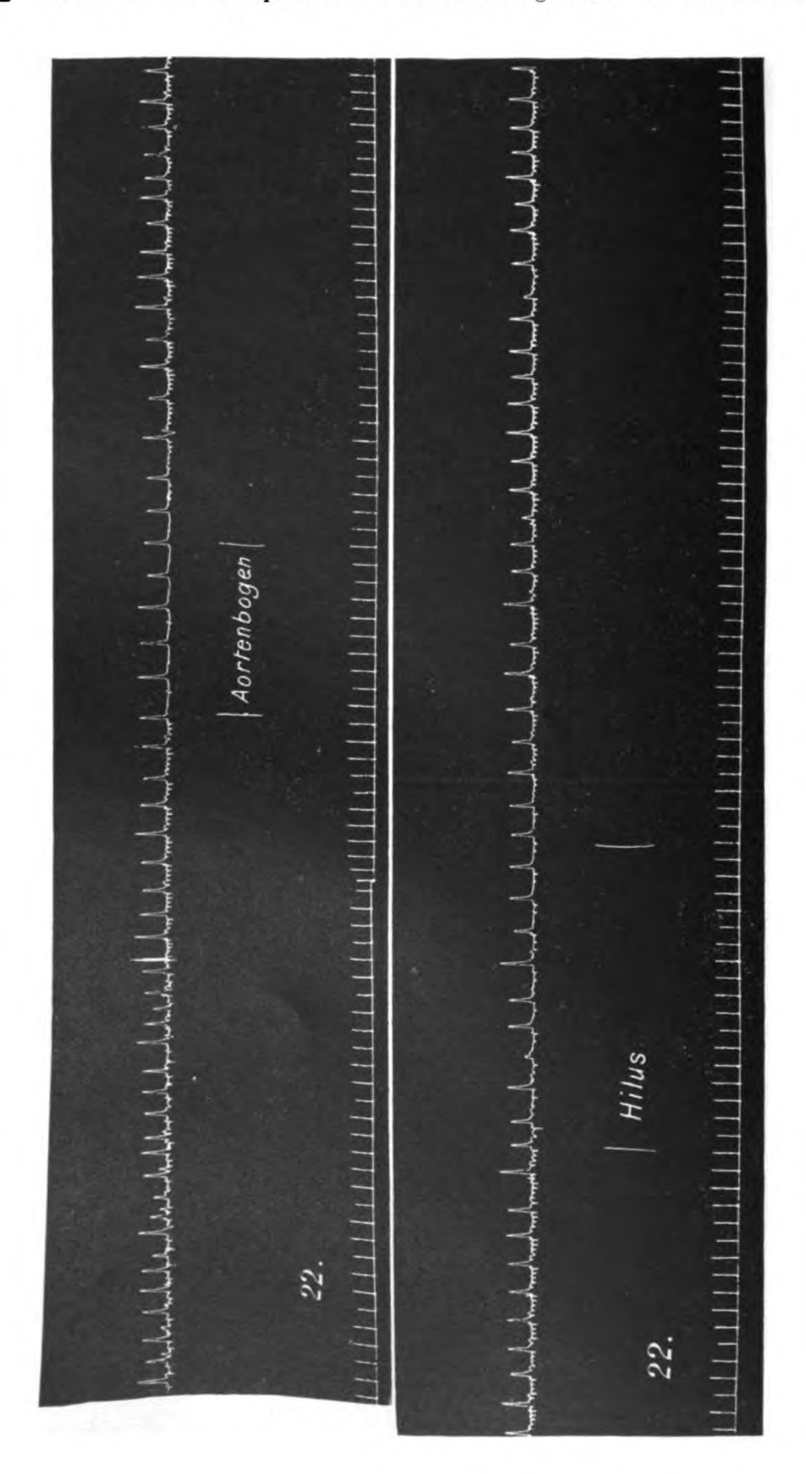
Isolierung des linken Vagus vom Zwerchfell aufwärts bis oberhalb des Aortenbogens.

1. Elektrische Reizung am Oesophagus, 12 cm Rollenabstand, flachere, beschleunigte Atmung (Kurve 21 unten); später beschleunigte vertiefte Atmung.
2. Reizung am Hilus (auf der Kurve). Atmungsstillstand mit langer Nachwirkung (Kurve 21 oben).
3. Reizung oberhalb des Aortenbogens hat die gleiche Wirkung (Kurve 21 oben).




Hals cm
Hilus
15 cm
12 cm
10
12
Oes 15
Hilus
20 cm
15
12 cm
20.


Aortenbogen
Hilus
21.
Dasselbe
R A 12cm
Oes.
21.


Aortenbogen
22.
Hilus
22.

Cocainisierung: mit $^1/_2$ ccm 1,0 proz. Novocain-Adrenalin-Lösung paraneural oberhalb des Aortenbogens injiziert.

Nach ausgeführter Cocainisierung ist die elektrische Reizung am Oesophagus, in Höhe des Hilus und des Aortenbogens wirkungslos. In der Atemkurve markiert sich deutlich der Puls. Man sieht bei der Reizung am Aortenbogen Herzstillstand, Verschwinden des Pulses, bei der Reizung am Hilus Pulsverlangsamung (Kurve 22).

Ergebnis: Es gelingt also auch durch die direkte intrathorakale Cocainisierung des Vagus die Reizwirkung auf die Atmungssteuerung vollkommen abzufangen.

Versuche über die Leitungsunterbrechung des N. vagus mittels Abkühlung.

Versuch Nr. 21 (26. September 1911).

Kaninchen, Weibchen.
Trachealkanüle zur Registrierung der Atmung.

1. Linker Vagus durchschnitten, Atmung etwas verlangsamt.
2. Rechter Vagus wird mittels eines dünnen Metallrohres, durch welches abgekühltes Wasser (5° C) strömt, abgekühlt. Atmung wie bei doppelseitiger Durchschneidung des Vagus. Die Wirkung setzt ohne vorherige Reizerscheinungen fast momentan ein, um nach Aufhören der Abkühlung nach sehr kurzer Zeit wieder zu verschwinden (Kurve 23).
3. Durchschneidung des rechten Vagus ergibt annähernd dieselbe Atmungsänderung wie zuvor die Abkühlung (Kurve 23 oben.)

Versuch Nr. 22 (26. September 1911).

Kaninchen.
Atmungsregistrierung mittels Trachealkanüle.

Durchschneidung des linken Vagus. Registrierung der Atmungskurve. Abkühlung des rechten Vagus (5° C), sofort das Bild kompletter Vaguslähmung, welches nach Unterbrechung der Kühlung momentan verschwindet. Tier bleibt ohne Folgeerscheinungen am Leben (Kurve 24).

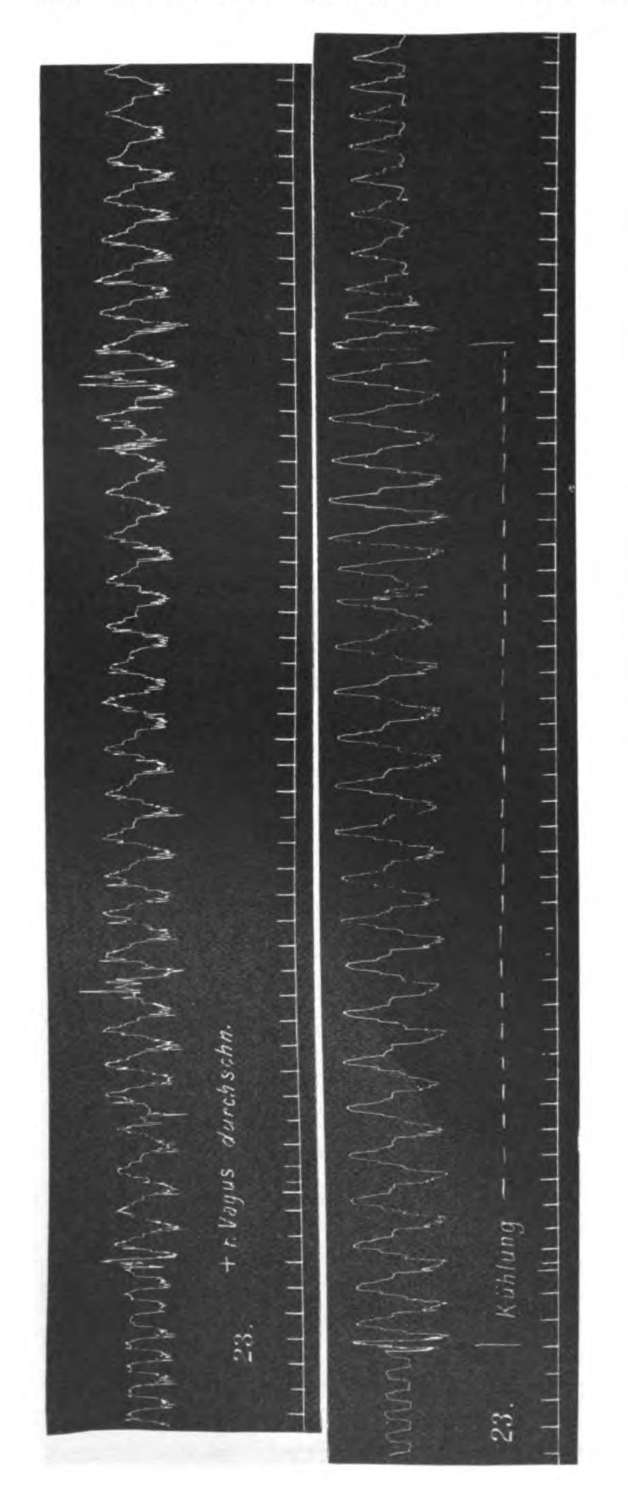
Ergebnis der Versuche 21, 22: Abkühlung der freigelegten Nerven auf 5° C unterbricht die Leitung momentan. Ebenso schnell verschwindet die Leitungsunterbrechung nach Sistierung und Abkühlung.

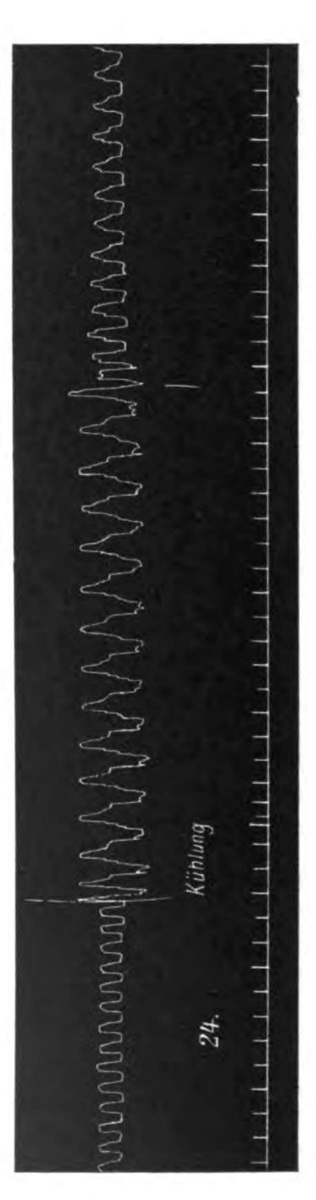
Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Doppelseitige Cocainisierung der Vagi am Halse.

Zusammenfassend ergibt sich also aus obigen Versuchsergebnissen entsprechend unserer Fragestellung zunächst, daß die beiderseitige Ausschaltung der N. vagi am Hals möglich ist, ohne daß ein bedrohlicher Zustand eintritt. Die beiderseitige Cocainisierung am Halse ruft das reine Bild von kompletter Vaguslähmung hervor (Versuch Nr. 1). Hinsichtlich der Herztätigkeit äußert sich diese in einer Pulsbeschleunigung und Blutdrucksteigerung, Erscheinungen die nichts Gefährliches bedeuten. Die Atmung ist verlangsamt und vertieft, vorübergehend




23.
+ r. Vagus durchschn.
23.
Kühlung


24.
Kühlung

durch unregelmäßige und erschwerte Atmung in dem Versuch Nr. 1 gestört. Sie wird jedoch bei weiterer Beobachtung gleichmäßig und ausreichend. Im Versuch Nr. 2 trat nicht einmal vorübergehende Atmungsstörung ein. Hier konnte das Versuchstier lange Zeit mit gleichmäßiger und ausreichender Respiration beobachtet werden.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß die doppelseitige Ausschaltung beider Vagi am Hals ohne unmittelbare Lebensgefahr oder gar bedrohliche Symptome möglich ist.

Über eventuelle ungünstige Folgeerscheinungen wurden weitere Versuche angestellt (Versuch Nr. 3—7). Bei sämtlichen Tieren wurden die Halsvagi beiderseits durch direkte endoneurale Injektion cocainisiert und die Tiere dann ohne weiteren Eingriff sich selbst überlassen. Alle überstanden den Eingriff ohne jede Folgeerscheinungen. Somit ergibt sich, daß beiderseitige, vorübergehende Vaguslähmung auch keine ungünstigen Nachwirkungen hinterläßt.

Die beiderseitige Cocainisierung der Vagi am Hals ist also therapeutisch verwendbar. Diese aus unseren vor längerer Zeit angestellten Versuchen sich ergebende Tatsache ist neuerdings auch direkt klinisch bewiesen. Wilms hat nach dem Bericht von Hirschel [1]) bei der Exstirpation eines Carcinoms im Halsteil des Oesophagus die Vagi an der Schädelbasis beiderseits zum Zweck der Leitungsanästhesie cocainisiert. Roith [2]) hat die beiderseitige Leitungsunterbrechung durch Cocain in der Mitte des Halsteiles der Nn. vagi, d. h. unterhalb des Abganges des N. laryngeus sup. dreimal ausgeführt, ohne Störungen zu sehen. Roith hebt hervor, daß die „Symptomlosigkeit" der beiderseitigen Leitungsunterbrechung der Nn. vagi durch ihre Stellung im autonomen Nervensystem erklärlich sei. Die Leitungsunterbrechung der Herz- und Lungenfasern im Vagusstamm entspricht daher nicht der Leitungsunterbrechung eines Spinalnerven; sie schaltet nicht den postganglionären, sondern nur den präganglionären Teil des Nerven aus. Selbstverständlich fällt mit dieser präganglionären Leitungsunterbrechung die reflektorische Steuerung der im Erfolgsorgan liegenden Ganglienzentren fort. Daß dies nicht symptomlos bleibt, zeigen die bekannten Erscheinungen kompletter Vaguslähmung: Tachykardie, Steigerung des Blutdruckes, Änderung des Atmungsrhythmus. Bevor man also am Menschen eine beiderseitige Leitungsunterbrechung der Nn. vagi — d. h. eine komplette, wenn auch nur vorübergehende Vaguslähmung — auszuführen unternimmt, schien es uns doch notwendig, experimentell

[1]) Hirschel, Die Lokalanästhesie bei Operationen am Pharynx und Oesophagus. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 44.

[2]) Roith, Über die Anästhesie der Nn. vagi und ihre physiologische Bedeutung. Zentralbl. f. Chir. 1913, S. 9, 15.



am Tier festzustellen, daß durch den Symptomenkomplex kompletter Vaguslähmung — speziell unter den Bedingungen einer sehr eingreifenden Operation — keine unmittelbare Lebensgefahr entsteht.

Wilms hat die Leitungsanästhesie der Nn. vagi subcutan an ihrer Austrittsstelle aus dem Foramen jugulare ausgeführt. In einem Operationsgebiet, wo die Vagi an sich freigelegt werden müssen, z. B. bei doppelseitiger Ausräumung maligner Drüsentumoren, Pharynxoperationen u. dgl., könnte man nach unseren Versuchen auch im Notfalle von der Leitungsunterbrechung durch Kühlung[1]) Gebrauch machen. Die Leitungsunterbrechung durch Kühlung hat bei gleich sicherer und gleich schneller Wirkung den Vorteil, daß man sie sofort in jedem Augenblick — etwa bei unregelmäßiger Atmung — wieder aufheben kann.

Kurz erwähnt sei nur, daß, wie durch die Versuche Reichs bereits ermittelt, die Leitungsunterbrechung der Vagi durch das Cocain ohne vorherige Reizsymptome mit sofortiger Lähmung einsetzt. Dasselbe ist bei der Leitungsunterbrechung durch Abkühlung der Fall; nur kommt bei letzterer noch der Umstand hinzu, daß bei Aufhören der Abkühlung und Zurückverlagerung des Nervenstammes in das erwärmende Gewebe sich die Nervenfunktion fast momentan und ebenfalls ohne Reizungssymptome wieder einstellt.

Hinsichtlich der Zeitdauer des Eintritts völliger Vaguslähmung durch das Cocain wäre noch hervorzuheben, daß während Reich mit 20 proz. Cocainlösung fast momentane Wirkung sah, wir mit der 1 proz. Novokain-Adrenalin-Lösung resp. mit der $^1/_2$ proz. Lösung ebenfalls völlige Vaguslähmung durchschnittlich nach 2—3 Minuten bekommen haben. Die Verwendung dieser dünneren Lösung ist selbstverständlich hauptsächlich für die im folgenden zu besprechende intrathorakale Vaguscocainisierung von Vorteil, da man bei dieser genötigt ist, weitere Strecken mit der Lösung zu infiltrieren.

Die Störungen von seiten der einzelnen Abschnitte des Vagus während seines Verlaufs im Thorax.

Hinsichtlich der Störungen von seiten des Vagus in seinem intrathorakalen Verlauf ist zunächst zu unterscheiden:

1. die Strecke des Vagus unterhalb des Lungenhilus nach Abgang der Herz- und Lungenäste,
2. der obere Verlauf des N. vagus im Bereich des Abgangs der Herz- und Lungenfasern resp. in ihrer Nähe.

ad 1. Wie eingangs erwähnt, mußten wir nach den klinischen Beobachtungen annehmen, daß auch von den peripheren Strecken des intrathorakalen Vagus störende Hemmungsreflexe ausgelöst werden

[1]) Zuerst angewendet in physiologischen Versuchen von Gad.



könnten. Diese Erscheinung ist nun in den Tierversuchen nicht so deutlich hervorgetreten wie wir vermutet haben. In der Mehrzahl der Versuche blieben Reizwirkungen selbst bei starken elektrischen Strömen, welche höher oben Herz- und Atmungsstillstand hervorriefen, vollkommen aus (z. B. Versuch Nr. 9).

In anderen Fällen waren sowohl leichte Beeinflussung der Herztätigkeit wie auch der Atmung erkennbar, doch erreichten diese niemals irgendwie bedrohliche Grade (Versuch Nr. 11, 12).

Vielleicht sind diese Ausschläge durch Stromschleifen trotz der sorgfältigen Isolierung der Nervenstämme zu erklären. Wenn wir nun trotzdem auch von anderer Seite erfahren, daß klinisch schon bei der Isolierung der Vagi am untersten Abschnitte des Oesophagus gewisse Ausschläge auf die Herzaktion erkennbar werden — Ach [1]) beobachtete, daß bei zwei seiner Oesophagusresektionen der Puls auf 44 bzw. 52 Schläge in der Minute herunterging, als die Vagi dicht über dem Zwerchfell vom Oesophagus isoliert wurden — so werden wir auch beim Arbeiten an den unteren Oesophagusabschnitten die Möglichkeit einer schädlichen Reizwirkung nicht ganz außer acht lassen dürfen, zumal sich hier die Leitungsunterbrechung der Vagi besonders leicht ausführen läßt. Man muß sich diese Reizwirkung bei der Ablösung der Vagi in ihrem unteren Abschnitt wohl so vorstellen, daß nicht die direkte Läsion an Ort und Stelle ihre Ursache ist, sondern daß indirekt Zug und Zerrung am Nervenstamm sich auf seine höheren Abschnitte überträgt und dadurch die genannten Symptome hervorruft (z. B. Versuch Nr. 9).

Vergegenwärtigt man sich die Tiefe des Operationsgebietes, die unaufhörlichen Bewegungen von Herz, Aorta und Lunge und die Notwendigkeit, auch bei Operationen im untersten Abschnitt des Oesophagus, die Vagi doch stets genügend hoch hinauf, oberhalb des Operationsgebietes ablösen zu müssen, so ist das gewiß leicht verständlich.

ad 2. Während also die Notwendigkeit, auch die unterste Vagusstrecke leitungsunfähig zu machen, nur bedingt anzuerkennen ist, werden die Verhältnisse absolut zwingend, wenn man an den oberen Abschnitten des Oesophagus in Höhe des Lungenhilus und der Aortenbogen arbeitet, wo die Lungen- und Herzäste direkter unmittelbar schwerer Läsion ausgesetzt sind. Nach den neueren Operationsmethoden von Willy Meyer [2]), Ach [3]) und Rehn [4]) müssen wir aber mit der Notwendigkeit, auch in dieser Gegend gegebenen Falles operieren zu müssen, rechnen.

Die Reizungsversuche im Bereich des oberen Verlaufes des intra-

[1]) Ach, Beiträge zur Oesophaguschirurgie. München 1913, S. 69, 93.
[2]) Willy Meyer, l. c.
[3]) Ach, l. c.
[4]) Rehn, Verhandl. d. deutschen Gesellschaft f. Chir. 1913.



thorakalen Vagus in der Nähe des Abgangs der Lungenäste, in der Gegend des Abgangs letzterer oder oberhalb davon im Gebiete der Rami cardiaci haben nun ergeben, daß sich ein räumlicher Unterschied hinsichtlich der Atmungs- und Herzstörungen bei dem grob-anatomischen Vorgehen, wie es bei Operationen nur in Betracht kommen kann, nicht ergibt. Die Beeinflussung der Atmung tritt zwar anscheinend etwas früher auf, wenn man am Vagus mit der Reizung aufwärts geht, und es wird die Herzwirkung um so deutlicher, je mehr sich die Reizungsstelle der Gegend der Rami cardiaci nähert. Doch ist bei Reizungsstärken, welche eklatante Ausschläge geben und zu bedrohlichen Ausfallserscheinungen führen, die Grenze beider Funktionen des Vagus nicht scharf zu trennen. Die schweren Erscheinungen von seiten der Atmungs- und der Herztätigkeit treten im wesentlichen gleichzeitig auf, was sich bei elektrischer Reizung durch die Wirkung von Stromschleifen erklären läßt; bei der mechanischen Insultierung des Nerven durch operative Maßnahmen dürfte die Zugwirkung am Nerven in ähnlicher Weise eine Fernwirkung entfalten. Praktisch sind daher die schweren Störungen von seiten der Atmungs- und Herztätigkeit im wesentlichen als am gleichen Orte einsetzend zu betrachten. Hinsichtlich der Bewertung der Atmungs- und Herzstörung ist nach dem Ergebnisse anzunehmen, daß beide gleichmäßig berücksichtigt werden müssen, wenn auch nach den eigenen klinischen Erfahrungen die Atmungsstörung im Vordergrunde zu stehen scheint, denn an gleicher Stelle wurde mit gleichen Stromstärken regelmäßig Atmungs- und Herzstillstand bei den Versuchen gesehen.

Die Ausschaltung der Wirkungen des intrathorakalen Vagus durch Cocain.

Die Ausschaltung der Wirkungen des intrathorakalen Vagus in seinem oberen Verlauf wurde in den Versuchen getrennt geprüft.

1. Hinsichtlich der **Herzwirkung** ergeben die Versuche, daß es durch direkte perineurale Injektion oder durch Infiltration der Umgebung des Nerven und der von ihm ausgehenden Nervenfasern an der Reizstelle mit der $^1/_2$proz. Novocain-Adrenalin-Lösung absolut sicher gelingt, auch bei Stromstärken, welche vorher Herzstillstand bewirkten, jede Reizwirkung vollkommen auszuschalten.

2. Hinsichtlich der reflektorischen Atmungsstörung wurde die Wirkung der Cocainisierung in doppelter Weise geprüft, erstens durch indirekte Leitungsunterbrechung durch Cocainisierung am Hals und elektrische Reizung intrathorakal, und zweitens durch direkte Infiltration des Nerven intrathorakal an der Reizungsstelle oder oberhalb. Die



Versuche ergeben, daß es auf beide Art möglich ist, jeden Einfluß auf die Atmung auch bei Reizstärken, welche ohne Cocainanwendung Atmungsstillstand hervorrufen, vollkommen zu unterdrücken. Bei der indirekten Unterbrechung der Vagusleitung am Hals wurde die 1 proz. Novocain-Adrenalin-Lösung angewendet, bei der intrathorakalen direkten Cocainisierung wurde wie vorher die $^1/_2$proz. gebraucht in Form der direkten perineuralen Injektion und regionäre Infiltration des hinteren Mediastinum.

Praktisch ergibt sich aus obigen Versuchen, daß es gelingt, durch die Cocainisierung der Vagi am Halse jede Atmungsstörung auszuschalten, während hierbei die zentrifugalen Herzhemmungswirkungen bei intrathorakaler Reizung des Vagus natürlich nicht beeinflußt werden. Für größere operative Eingriffe an den Lungen würde demnach, falls sich Erfahrungen über die neuerdings wieder von Rotter[1]) hervorgehobenen Gefahren der Vagusreflexe bei Lungenoperationen mehren, die einseitige Vaguscocainisierung am Hals oder der Schädelbasis ein sehr einfaches Mittel sein, jene Reflexe vollkommen zu unterdrücken. Dagegen beseitigt die direkte Cocainisierung des intrathorakalen Vagus an und oberhalb der Stelle der Läsion sowohl die zentrifugalen Herzhemmungsaffekte wie auch die zentripetale reflektorische Atmungsstörung vollkommen. Da nun, wie wir gesehen haben, die Herz- und Atmungsstörungen bei der intrathorakalen Oesophagusoperationen praktisch gleich zu bewerten sind, ist die sehr einfache Ausschaltung der Vagi am Hals nicht ausreichend, sondern ist für die Zwecke der praktischen Chirurgie nur die direkte Cocainisierung des intrathorakalen Vagus an und oberhalb der Stelle der Läsion durch direkte perineurale Injektion und Infiltration seiner weiteren Umgebung im hinteren Mediastinum notwendig.

Für die intrathorakale Oesophaguschirurgie ist es nötig, beide Vagi im Operationsfeld auszuschalten. Die technischen Schwierigkeiten, auch den der Operationsseite gegenüberliegenden Vagus ausreichend hoch infiltrieren zu können, dürften dadurch zu überwinden sein, daß man die am unteren Teile des Oesophagus leicht zu isolierenden Nervenstämme schrittweise infiltriert, isoliert und weiter aufwärts verfolgt, bis eine regionäre Infiltration im oberen hinteren Mediastinum die Cocainisierung abschließt. Über praktische Erfahrungen am Lebenden nach dieser Richtung verfügen wir nicht, nach Versuchen an der Leiche erscheint dies durchaus möglich. Zum mindesten wird die hohe Infiltration des einen den Operationsinsulten am meisten ausgesetzten Nerven stets möglich sein.

---

[1]) Rotter, Radicaloperation eines primären Lungencarcinoms. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1913. Nr. 35.



Somit wäre also für den Zweck der Oesophaguschirurgie die direkte Cocainisierung der intrathorakalen Vagi die einzig in Betracht kommende Methode, und sie gibt uns, nach obigen Regeln ausgeführt, ein sicheres Mittel in die Hand, die bei der Oesophaguschirurgie unvermeidliche Vagusreizung und ihre Folgen sicher zu verhüten.

Elektrokardiographische Untersuchungen über anaphylaktische Störungen der Herzschlagfolge beim Kaninchen.

Von

Dr. **A. F. Hecht** und Dr. **F. Wengraf** *).

(Aus der Herzstation der **Kinderklinik [Vorstand: Prof. Freih. v. Pirquet] in Wien.**)

Mit 4 Textfiguren.

(*Eingegangen am 21. Oktober 1913.*)

John Auer hat am bloßgelegten Herzen des Kaninchens die Beobachtung gemacht, daß während des anaphylaktischen Shockes die Herzschlagfolge gestört ist und diese Tatsache in einer Reihe von Arbeiten untersucht, zuletzt gemeinsam mit Casby Robinson auch mit Hilfe der elektrokardiographischen Registriermethode[1] [2] [3]). Diese Autoren berichten über sechs tödlich verlaufene Fälle von Anaphylaxie beim Kaninchen. Ihr Befund ist ungefähr der folgende: Schon während der Einspritzung tritt eine Verlängerung der Überleitungszeit, späterhin eine Halbrhythmus auf. Am Ende der Einspritzung kann die Überleitung wieder normal werden. Die S-Zacke war tiefer, die T-Zacke flacher geworden. Nach zwei Minuten trat in einem solchen Fall Halbrhythmus mit negativer T-Zacke auf, nach weiteren drei Minuten Verlangsamung der Sinusfrequenz von ca. 300 auf 205, dabei kein Herzblock mehr, schließlich definitiver Atemstillstand, dabei wieder Halbrhythmus und „Absterbeerscheinungen" des Herzens. In einzelnen Fällen wurde komplette Dissoziation, in einem Falle auch Extrasystolie beobachtet. Die erwähnten „Absterbeerscheinungen" treten bisweilen schon während der Injektion auf und können sich, trotzdem sie auf nekrobiotische Vorgänge zurückzuführen sind, wieder zurückbilden. Auer und Robinson injizierten 4—6 mal in 5—6 tägigen Intervallen 5 ccm Pferdeserum subcutan oder intraperitoneal und intravenös; der Shock wurde 5—6 Wochen nach der letzten Vorbehandlung durch Injektion von 5 bis 20 ccm Serum in die Jugularvene ausgelöst.

Unsere eigenen Untersuchungen umfassen 15 Versuche, die wir an jungen, etwa 1 kg schweren Kaninchen vorgenommen haben. Wir sind dabei so vorgegangen, daß wir 2—4 mal in Intervallen von 4—5 Tagen je 5 ccm Pferdeserum in die Bauchhöhle injizierten, der anaphylaktische

*) Auszugsweise vorgetragen in der pharmakol. Sektion der 85. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Wien 1913.



Versuch wurde 4—5 Wochen nach der letzten Sensibilisierung mit 5—15 cm körperwarmem Pferdeserum (in 3 Fällen wurde mit Rinderserum gearbeitet) vorgenommen. Das Tier wurde aufgebunden und zuerst seine normale Herzaktion registriert, indem wir eine Elektrode in die Backentasche, die andere in das Rectum einführten. Zur Registrierung benutzten wir das große Edelmannsche Seitengalvanometer Der Saitenwiderstand betrug 5200 Ω, die Empfindlichkeit 1 Millivolt = 2 cm. Gleichzeitig wurde die Atmung mit der Heringschen Atemflasche und dem Riehlschen Tambour geschrieben. Dann wurde am ruhigen, nicht narkotisierten Tier die entsprechende Serummenge in die Ohrvene injiziert und die eventuellen Änderungen des Elektrokardiogramms fast fortlaufend verfolgt.

Den Verlauf und die Anordnung unserer Versuche sollen die wiedergegebenen Protokolle zweier Versuche illustrieren.

I.

Kaninchen Nr. 64. Gewicht zu Beginn der Vorbehandlung 1140 g. Am 31./7. und 5./8. je 5 ccm Pferdeserum intraperitoneal. Gewicht bei Vornahme des Versuches 1290 g. Versuch am 31./9. 1913.

Kurve 01 Normalkurve (vgl. Fig. 1).

Respiration an	60
Pulsfrequenz	300
T/R	0,5/2,5
S/R	3/2,5



Fig. 1.

Fig. 1 Normales Elektrokardiogramm; es besteht von vornherein eine tiefe S-Zacke und flache Nachschwankung. Die Frequenz von 300 ist beim jungen Kaninchen nicht ungewöhnlich.



Kurve 02 (vgl. Fig. 2) unmittelbar nach intravenöser Injektion von 5 ccm Pferdeserum in die Ohrvene. Respiration 75, etwas flacher; Sinusschlagfolge durch gruppierte Extrasystolen unterbrochen. Die Sinusfrequenz beträgt durchwegs 270 (Periode = 0,22 Sekunden). Die Frequenz der Extrasystolen ist 333 (die Periode = 0,18 Sekunden).

(Fig. 2.) Man sieht auf einen normalen vom Ventrikel überleiteten Schlag immer drei Extrasystolen folgen. (Typus, „Spitze abwärts zuerst"; Ursprung wahrscheinlich in der linken Spitze.) Die dritte Extrasystole folgt der zweiten rascher als diese der ersten. Die erste Extrasystole tritt auf, nachdem schon die Vorhofsaktion erfolgt ist.

Die Extrasystolen treten während der Reizübermittlung vom Vorhof zum Ventrikel auf und zwar gehören sie dem Typus „Spitze abwärts zuerst" an. Sie sind von einem Normalintervall gefolgt, wenn die Sinusschlagfolge wieder zu Worte kommt (also auf den Sinus retrogradiert).

Kurve 03 (vgl. Fig. 3). Anschließend an die vorige. Respiration 50—60; paroxysmaltachykardischer Anfall, extrasystolisch (Typus „Spitze abwärts zuerst"). Frequenz an 500, Periode 0,12 Sekunden.

(Fig. 3.) Man sieht das Ende des Anfalles, ferner bisweilen deutliche retrogradierte Vorhofsaktionen; nach einer Pause treten neuerdings Extrasystolen in derselben Gruppierung wie in Fig. 2 auf; die Klammer weist auf eine Gruppe von

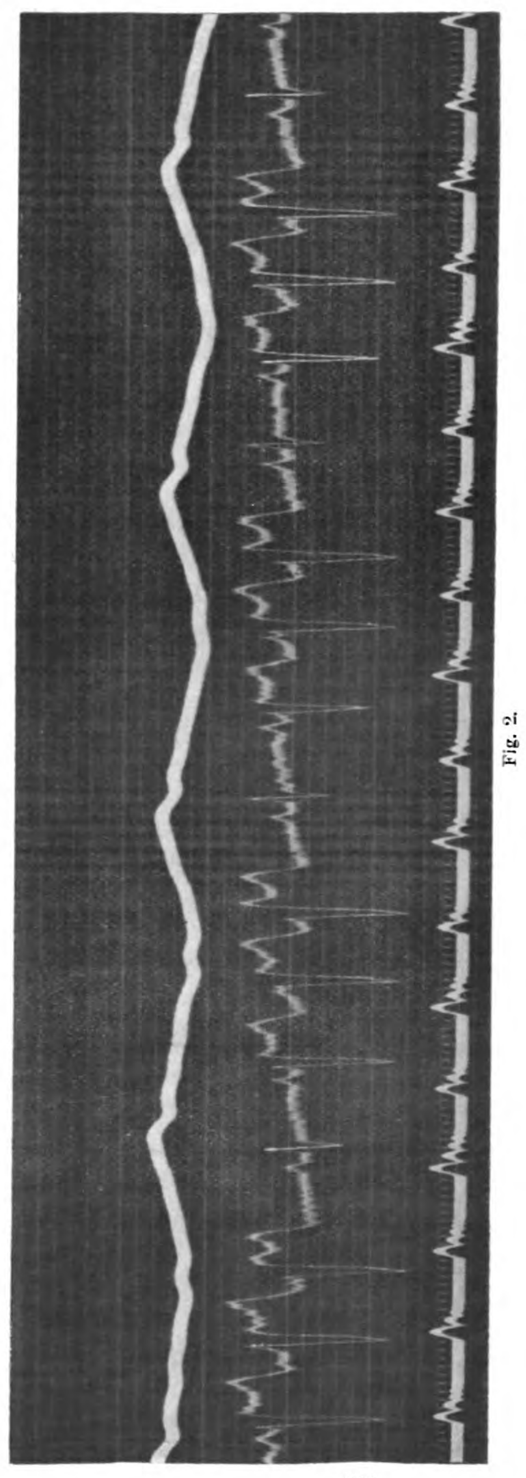
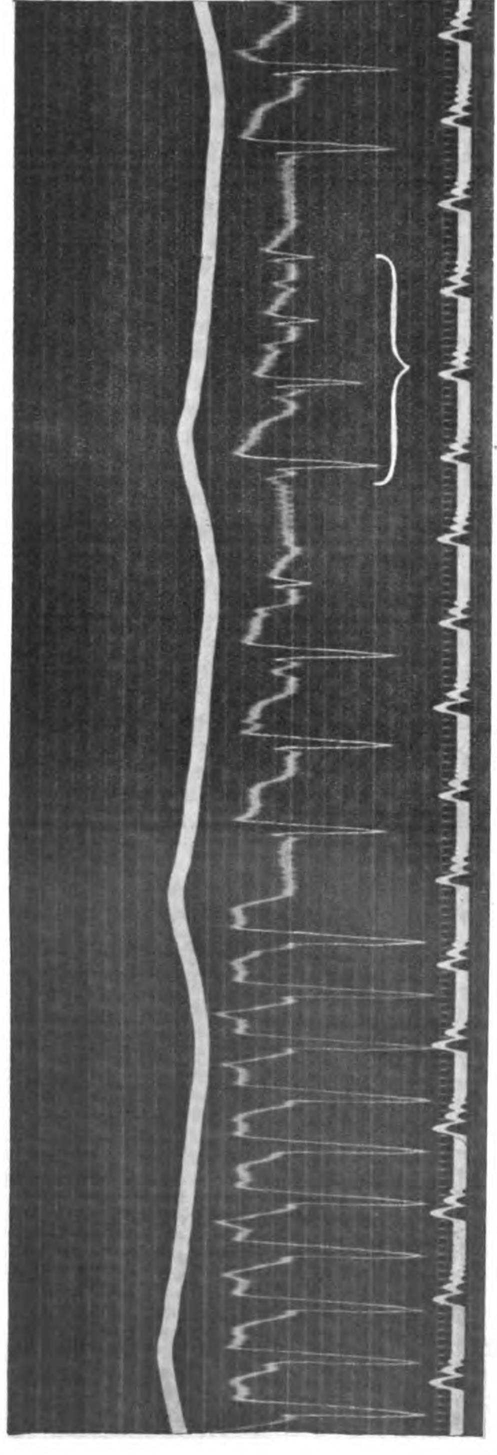


Fig. 2


Fig. 3.

Schlägen hin, in denen allmählich der überleitete Reiz gegenüber dem extrasystolischen zu Worte kommt. Die Atmung erscheint infolge Abknickung des Registrierschlauches etwas seichter als in Wirklichkeit.

Dann gruppierte Schläge von gleichem oder ähnlichem Aussehen meist zu 3 bis 5 angeordnet von niedrigerer Frequenz (ca. 300) mit allmählicher Rückkehr zur Form der Sinusschlagfolge in jeder Gruppe. (Interferenz zwischen Extra- und Sinusreiz.) Gegen Schluß der Kurve werden die Schläge ganz atypisch, niedrige R- und S-Zacken mit anschließender, plateauförmiger Finalschwankung.

Kurve 04. Respirationsstillstand, Sinusschlagfolge = 230
R sehr niedrig
T/R = 1,5/1,5
Die Überleitung ist verlängert, 0,12 Sekunden (Periode = 0,26 Sekunden).

Kurve 05. Dissoziation, einem Halbrhythmus ähnlich. Exitus.

II.

Kaninchen Nr. 85. Gewicht zu Beginn der Vorbehandlung 950 g. Je 5 ccm Pferdeserum am 21./7., 31./7., 5./8. intraperitoneal injiziert; Gewicht zu Beginn des Versuches 1150 g. Versuch am 4./9. 1913.

Kurve 0,1 normal.
Respiration an 43
Pulsfrequenz 275
Resp. Arrhythmie
T/R 2,5/4,5
S/R 1/4,5

Kurve 0,2 unmittelbar nach Injektion von 5 ccm Pferdeserum.
Respiration 84
Puls 130
T/R = 1,5/5,5
resp. Arrhythmie verstärkt.

(Fig. 4.) (Kaninchen 85 aus Kurve 04.) Man sieht bei N einen nodalen, also nicht übergeleiteten Schlag (Ursprung: Gegend des Tawara-Knotens.) Dem zweiten mit N bezeichneten Schlag geht eine negative P-Zacke voraus, die aber nicht überleitet ist. Dem ersten N-Schlage folgt eine Gruppe von 6 heterotopen Schlägen (Ursprung: Gegend der Basis des rechten Ventrikels?) Nach einer längeren, nicht analysierbaren Pause ein von einem heterotopen Vorhofsbezirk ausgehender Schlag. (— P.)

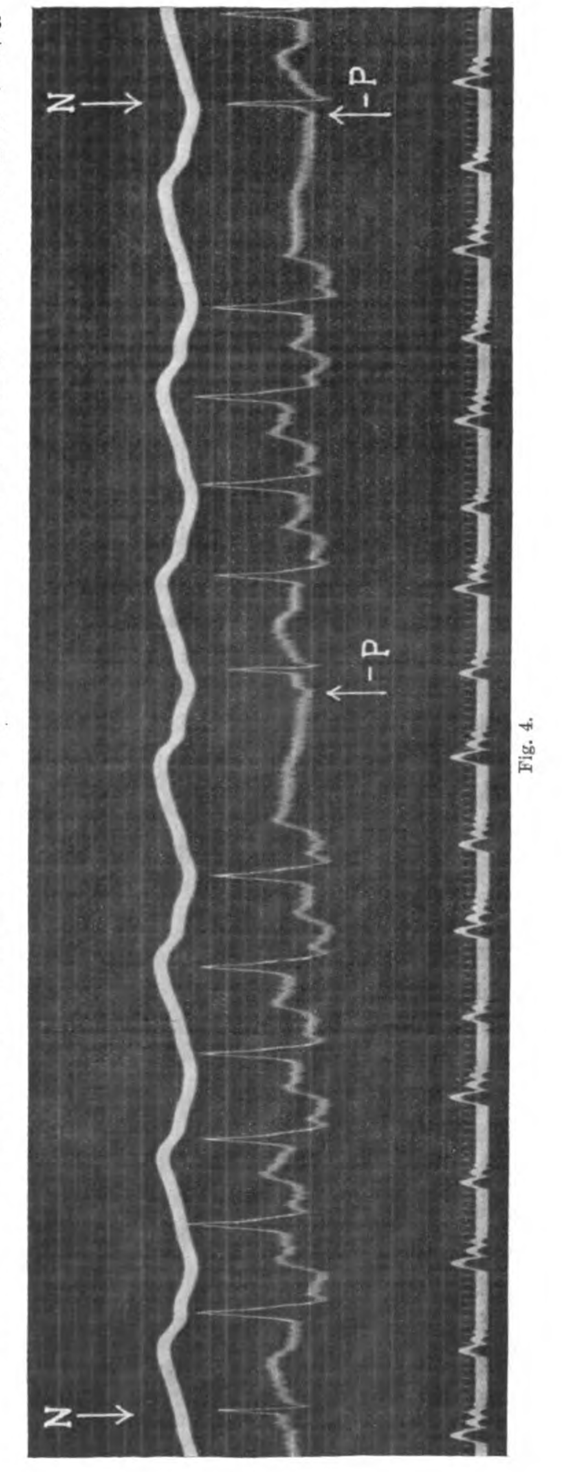


Fig. 4.

Kurve 03. Nach 5 Minuten. Respiration 150, flacher. Mit Ausnahme einiger überleiteter Schläge atrioventrikuläre Schläge, wobei die P-Zacke 0,02 Sekunden vor der R-Zacke beginnt. Schlagfolge am atrioventrikulären Reizzentrum 115 mit leichter Arrhythmie.

Kurve 04 (siehe Fig. 4), anschließend. Respiration 150. Extrasystolen vom atrioventrikulären Knoten, vom linken Ventrikel („Spitze abwärts zuerst") besonders aber in paroxysmaler Gruppierung vom rechten Ventrikel („Spitze aufwärts zuerst"). Die Anfälle, die vom rechten Ventrikel ausgehen, haben eine Frequenz von ca. 300, der absteigende Teil der aufwärts gerichteten Spitze weist eine konstante Verdickung auf.

Kurve 05. 5 Minuten später.

Respiration unter	60
Pulsfrequenz	300

keine Störung in dər Schlagfolge.

T/R	= 2/3

Kurve 06. Nach weiteren 5 ccm Pferdeserum.

Respiration	60
Puls	300
T/R	= 2/3

Kurve 07. Nach weiteren 15 ccm Serum.	Respiration	87
	Pulsfrequenz	282
	T/R	= 1,5/4

Kurve 08, anschließend, wie 07.
Das Tier läuft, losgebunden, ganz munter umher.

Die übrigen Versuche ergaben im wesentlichen denselben Befund, so daß wir von ihrer Publikation absehen. Wir fanden in der überwiegenden Mehrzahl extrasystolische Störungen der Herzschlagfolge; dieselben steigerten sich mehrfach zu paroxysmaltachykardischen Anfällen, so zwar, daß zuerst „prämonitorische" Extrasystolen vereinzelt oder in Gruppen angeordnet vorausgingen. Auch eine regelmäßige Anordnung der Extrasystolen in Form von Bi- und Trigeminie konnten wir beobachten. Wir müssen auf diesen Befund mit einigem Nachdruck hinweisen, weil Auer diesen Symptomenkomplex nur beiläufig und als seltenen Nebenbefund anführt. Die Extrasystolen lassen sich in der größten Mehrzahl der Fälle auf linksseitige Spitzenanteile als ihren Ursprung beziehen, doch fanden wir in unseren Versuchen auch Extrasystolen, die von Basisanteilen des rechten Ventrikels ausgehen dürften. Ausnahmsweise sahen wir automatische Schläge vom Tawara-Knoten ausgehend, sowie heterotope Vorhofskontraktionen, z. B. mit negativer P-Zacke. Der in einem Fall beobachtete Ausgang in Kammerflimmern gehört gleichfalls in das Gebiet der extrasystolischen Störungen der Herzschlagfolge. Die von Auer beschriebene Vagusreizung konnten wir, wenn auch in nicht sehr erheblichem Ausmaße meist, und zwar zu Beginn der Versuche nachweisen. Sie äußerte sich im Elektrokardiogramm sowohl durch Verlangsamung und Arrhythmie der Sinusschlagfolge, als auch durch Flacher-, oder Negativwerden der T-Zacke. Ebenso haben wir das von Auer gefundene Auftreten einer tiefen S-Zacke bestätigen können. Während der oben beschriebenen Herzerscheinungen bestand meistens eine ausgesprochene Tachypnöe; die Zahl der Atemzüge erreichte oft die Zahl 100 und darüber. Doch haben wir dabei niemals Reizleitungsstörungen oder auch nur eine Verlängerung der Überleitungszeit gesehen.

In vier Fällen trat, nachdem die Herzschlagfolge wieder normal geworden war, Respirationstillstand ein und dann erst kam es auch zu einer Reizleitungsstörung oder totalen Dissoziation.

Die in Rede stehenden extrasystolischen Störungen des Herzmechanismus haben wir in 15 Versuchen 13 mal eintreten sehen; einmal war das Tier nicht anaphylaktisch, einmal trat sofort nach der Injektion Respirationsstillstand ein und es entwickelte sich ein Herzblock. Wie wir uns in Kontrollversuchen überzeugten, bewirkt die intravenöse Injektion von 20 ccm Pferdeserum, selbst wenn sie noch so brüsk vorgenommen wird, an und für sich keine der besprochenen Störungen des Herzmechanismus. Die Herzerscheinungen hängen vielmehr unmittel-



bar mit dem spezifischen anaphylaktischen Shock zusammen, denn es ist uns nicht gelungen, an einem mit Pferdeserum vorbehandelten Tiere durch Rinderserum derartige Veränderungen zu erzeugen.

Unmittelbar nach Überstehen des anaphylaktischen Shockes sind die Tiere antianaphylaktisch. Wir konnten auch in unseren Versuchen die Angabe Scotts bestätigen, daß etwa 5—7 Tage nach dem Überstehen des Shockes die Anaphylaxie wieder eintritt.

Um den Einfluß des Asthmas auf die Herzaktion des Kaninchens kennen zu lernen, suchten wir uns über die Wirkung von Wittepepton zu orientieren. Obwohl wir 15—20 ccm von einer 10—15 proz. Lösung den Tieren beibrachten, konnten wir keine Beeinflussung der Herztätigkeit beobachten, was vielleicht mit der bereits bekannten relativen Resistenz dieser Tierspezies gegen Wittepepton zusammenhängt.

Wir haben also während des anaphylaktischen Shockes des Kaninchen eine Vagusreizung, sowie eine erhöhte Erregbarkeit der automatischen Zentren, sowie überhaupt Neigung zu heterotoper Reizbildung gefunden. Beide Erscheinungen wirken im selben Sinne, insofern als bei der Verlangsamung der Sinusschlagfolge durch Vagusreizung untergeordnete Zentren leichter zum Worte kommen können. Dabei wollen wir an dieser Stelle die Analyse der Ursachen der gefundenen extrasystolischen Störungen nicht näher berücksichtigen und begnügen uns diesbezüglich, auf eine Arbeit von Rothberger und Winterberg[4]) zu verweisen, in der ähnliche Erscheinungen bei Vergiftung mit Erdalkalisalzen mitgeteilt werden.

Uns kam es hier vor allem darauf an, ein neues empfindliches Reagens auf anaphylaktischen Shock des Kaninchens anzugeben; denn bei manchem unserer Versuchstiere war derselbe nur durch die Aufnahme des Elektrokardiogramms nachweisbar.

Literaturverzeichnis.

1. Auer, Zentralbl. f. Physiol. **24**, Nr. 21.
2. — Zentralbl. f. Physiol. **26**, Nr. 8.
3. — und Robinson, Zentralbl. f. Physiol. **27**, Nr. 1.
4. Rothberger und Winterberg, Pflügers Archiv **142**, 461.



Studien über die Gefäßwirkung der Digitaliskörper.

Von

Dr. G. Stroomann.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Mit 17 Textfiguren.

(Eingegangen am 30. Oktober 1913.)

Für die Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus der Digitaliskörper sind quantitative Analysen der Vergiftungserscheinungen am Froschherzen von entscheidender Bedeutung geworden. Schmiedebergs[1]) Ansicht, daß der zwischen Gift und Herzmuskelzelle sich abspielende Vorgang „lediglich" von der Giftkonzentration abhängig sei, nicht dagegen von der absoluten Giftmenge, ist zwar — nach den von seinem Schüler Holste[2]) dafür angestellten beweisenden Versuchen mit Strophanthin (Böhringer) — in die neuere Fassung gebracht worden, daß jetzt nur der „große Einfluß" der Giftkonzentration auf die Wirkungen am Froschherzen betont wird. Jedenfalls ist in diesen Arbeiten enthalten, daß die experimentellen Ergebnisse zu einer Revision des der Digitalistherapie so geläufigen Begriffes von der „Speicherung" Veranlassung geben. Ein nur von der Konzentration abhängiger Wirkungsmechanismus ist zuerst für das Strophanthin durch Straub[3]) ermittelt, der durch quantitative Messungen (benutzt ist Strophanthin-Merck) nachgewiesen hat, „daß die physiologische Intensität der Strophantinwirkung von der Konzentration des Glykosides in der den Ventrikel umspülenden Flüssigkeit bedingt und dieser proportional ist". Straub hat, soweit das Strophanthin in Betracht kommt, auf die möglichen Folgen eines solchen Mechanismus für die Theorie der Digitaliswirkung aufmerksam gemacht. In einer späteren Arbeit[4]) sind den Er-

[1]) O. Schmiedeberg, Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von Digitalis purpurea. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 305ff. 1910.

[2]) A. Holste, Über den Einfluß der Giftmenge und Giftkonzentration der Stoffe der Digitalingruppe auf die Wirkungen am Froschherzen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 435ff. 1912.

[3]) W. Straub, Quantitative Untersuchungen über den Chemismus der Strophanthinwirkung. Biochem. Zeitschr. **28**, 392ff. 1910.

[4]) W. Straub, Bemerkungen zu der Untersuchung von Dr. H. F. Grünwald: Zur Frage der Digitalisspeicherung im Herzen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmokol. **71**, 139ff. 1913.



gebnissen mit dem Strophanthin gleichsinnige Resultate für das Digitoxin von ihm gefunden (Versuche von A. J. Clark[1]). Für eine einheitliche Auffassung des Wirkungsmechanismus der Digitaliskörper wäre es nun naturgemäß von größtem Interesse, wenn sich auch für die übrigen Glykoside die vorwiegende bzw. ausschließliche Bedeutung der Giftkonzentration zeigen ließe. Hier steht im Wege, daß es bei dem Digitalin nach Grünwalds[2]) Durchlaufversuchen deutlich auf die absolute Giftmenge ankommt. Grünwald hat seine Ergebnisse ausdrücklich für die Beibehaltung des Begriffes einer „Digitalisspeicherung" verwendet. Gerade aber das Digitalin ist keine reine Substanz, sondern „ein Gemisch von unbekannter quantitativer Zusammensetzung" (Straub[3]). Aus ähnlichen Gründen sind auch die für eine Speicherung schon früher von Fränkel[4]) gemachten Erfahrungen mit dem Digalen von dem Mechanismus der reinen Substanzen zunächst besser abzutrennen.

Durch diese Untersuchungen ist man einer Erklärung der Wirkungen der Digitalisglykoside auf die Herzmuskelzelle wesentlich näher gekommen. Es ist die Frage, ob man für den constrictorischen Effekt, den die Digitaliskörper auf die Gefäßwand ausüben, einen gleichartigen Mechanismus annehmen soll.

In den Arbeiten Kasztans[5]) über die Gefäßwirkungen des Strophanthins und Fahrenkamps[6]) über die des Digitoxins (beide aus dem Gottliebschen Institut) wird z. B. die Eigenschaft der Substanzen, nur als Konzentrationsgifte zu wirken, direkt vorausgesetzt — rein in der Annahme, daß eine Analogie zwischen Herz- und Gefäßwirkung bestehen müsse. Für diesen Wirkungsmechanismus liegen aber am Gefäßsystem ausgeführte Untersuchungen nicht vor und die zum Beweis genannten Herzarbeiten von Schmiedeberg[7]) und Trendelenburg[8]) lassen sich hier recht eigentlich nicht zugrunde legen. Schmiedeberg[9])

[1]) A. J. Clark, Influence of ions upon the action of Digitalis. Proc. Royal Soc. Medicin **5**. 1912.

[2]) H. F. Grünwald, Zur Frage der Digitalisspeicherung im Herzen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **71**, 231 ff. 1912.

[3]) W. Straub, l. c.

[4]) A. Fränkel, Abhandlungen zur Digitalistherapie II. Zur Frage der Kumulation, insbesondere beim Digalen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **57**, 123 ff. 1907.

[5]) M. Kasztan, Beiträge zur Kenntnis der Gefäßwirkung des Strophanthins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 405 ff. 1910.

[6]) C. Fahrenkamp, Über die verschiedene Beeinflussung der Gefäßgebiete durch Digitoxin. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **65**, 367 ff. 1911.

[7]) O. Schmiedeberg, l. c.

[8]) P. Trendelenburg, Vergleichende Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus und die Wirkungsintensität glykosidischer Herzgifte. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 256 ff. 1909.

[9]) Vgl. A. Holste, l. c.



hat ja, wie schon ausgeführt, seine Ansicht von der ausschließlichen Bedeutung der Giftkonzentration für die Wirkungen am Froschherzen neuerdings einschränken lassen, während in Trendelenburgs[1]) vergleichenden quantitativen Untersuchungen der eigentümliche Mechanismus der Digitalisglykoside, im Gegensatz zu einem Herzgift wie Chlorbarium erst nach einer Inkubationszeit zu wirken, gezeigt und in einem zweiten Teile eine Skala der relativen Giftigkeit einer Reihe von Herzgiften aufgestellt wurde. Für die Wirkungszeit der Digitalisglykoside ist hierbei die Unabhängigkeit von der Konzentration nachgewiesen, der Einfluß der absoluten Giftmenge wurde nicht geprüft.

In der folgenden Arbeit ist der Versuch gemacht, einige Anhaltspunkte zu gewinnen, ob die für die Gefäßwirkungen gebräuchliche Analogie zu der Wirkung am Herzen, daß nur die Giftkonzentration für den Wirkungsmechanismus maßgeblich ist, tatsächlich zu zeigen ist.

Der Wirkungsmechanismus ist dann auch noch in anderer Richtung studiert worden. Trendelenburg[1]) hat betont, daß für vergleichende quantitative Untersuchungen „ein charakteristischer Punkt im Ablauf der Vergiftung" festgelegt werden muß, „der als Vergleichsmoment dienen kann". Bei der Herzwirkung hat sich der systolische Stillstand hierzu verwenden lassen. Nun ist es schon rein symptomatisch von Interesse, ob ein derartiger Zustand, mit anderen Worten eine tödliche Vergiftung, im Verlaufe der Giftwirkungen, die die Digitaliskörper am Gefäßsystem hervorrufen, überhaupt zu beobachten ist.

Die Frage der tödlichen Vergiftung des Gefäßsystems durch die Digitaliskörper ist Gegenstand dieser Arbeit.

Daneben sind noch einige Versuche ausgeführt, um den Antagonismus, der bekanntlich für die Digitalisglykoside und Coffein[2]) am Coronarkreislauf beobachtet wurde, mit dem Froschpräparat am Gefäßsystem zu verfolgen.

Methodik.

Als Objekt, den constrictorischen Effekt zu prüfen, diente das Trendelenburgsche Froschpräparat. Verwendet wurden Ranae esculentae von mittlerem Gewicht. Der von Trendelenburg[3]) beschriebenen Eigentümlichkeit des Präparates, daß die Empfindlichkeit erst nach einiger Zeit einen verwertbaren Grad und eine genügende Konstanz erreicht, wurde dadurch Rechnung getragen, daß mit der Untersuchung

[1]) P. Trendelenburg, l. c.

[2]) L. Braun, Die experimentelle Grundlage der Digitalis-Coffeïn Medication. Ztschr. f. exp. Path u. Therap. **1**, 360. 1905.

[3]) P. Trendelenburg, Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischer Meßmethode. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**. 161. 1910.



der Digitaliskörper immer erst dann begonnen wurde, wenn das Präparat „adrenalinempfindlich“ geworden war, also vasoconstrictorisch in einer bekannten Weise ansprach.

Als Durchströmungsflüssigkeit wurde die froschisotone Ringerlösung für die Versuche durch einen Zusatz von Natriumsulfit in einer Konzentration von 1:10 000 modifiziert. Es geschah dies mit Rücksicht auf die konservierenden Fähigkeiten von Natriumsulfit für Adrenalin, das bei den Versuchen als Einzelreiz und auch als Durchströmungsflüssigkeit dauernd in Anwendung kam. Eine geringe Verminderung der Tropfenzahl durch das Natriumsulfit kann als eine Modifikation, die für alle Versuche konstant war, nicht in Betracht kommen.

Die Ringerlösung wurde aus einer Mariotteschen Flasche in die Bauchaorta des Frosches eingeleitet, aus einer zweiten Mariotteschen Flasche, jeweils genau aus derselben Druckhöhe, die Giftlösungen, soweit sie nicht in den Verbindungsschlauch zwischen der Mariotteschen Flasche und der Aortenkanüle dicht oberhalb der Aortenkanüle injiziert wurden, die aus der Vena abdominalis ausfließenden Tropfen wurden in den ersten Versuchen gezählt, im weiteren Verlaufe mittels einer von Straub[1]) angegebenen Vorrichtung auf einem Kymographion geschrieben.

Gang der Untersuchungen.

In den Versuchen wurde für die beiden Fragen:

1. Ist der constrictorische Effekt abhängig von der Giftkonzentration oder von der absoluten Menge?
2. Kann das Gefäßsystem tödlich vergiftet werden, wie z. B. das Herz?

von folgenden Überlegungen ausgegangen:

Wenn für die Reaktion die Konzentration allein maßgebend ist, dann muß es völlig gleichgültig sein, welche Giftmenge den constrictorischen Elementen der Gefäßwand von der durchströmenden Flüssigkeit angeboten wird. Der Giftstrom wirkt, sobald er seine jeweilige Grenzkonzentration aufweist. Wird nun in der beschriebenen Versuchsanordnung eine über dieser Grenze gelegene Konzentration in den Verbindungsschlauch dicht oberhalb der Aortenkanüle durch Injektion der Durchströmungsflüssigkeit eingebracht, so wird eine Wechselwirkung zwischen Gift und Gefäßwand eintreten, die im Prinzip so lange dauert, als Gift in der Durchspülungsflüssigkeit in einem wirksamen Konzentrationsgrade vorhanden ist und deren Intensität mit der jeweils hergestellten Konzentration proportional ist.

[1]) Vgl. H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden von Abderhalden.



Bei dem Vergiftungsvorgang wird kein Gift verbraucht („gespeichert"). Nach Ablauf der Reaktion sind die constrictorischen Elemente als giftfrei zu betrachten, der ganze Prozeß ist reversibel. Die Reaktion erhält somit ihren Charakter nur durch den Grad der Konzentration. Von der Konzentrationsgrenze aufwärts muß die Wirkungsintensität zunehmen proportional der Steigerung in der Konzentration der Lösungen.

Die Dauer der Einwirkung der Giftlösung auf das Gefäßpräparat darf bei einem Konzentrationsgift auf die Intensität der Wirkung rein theoretisch nicht von Einfluß sein. Eine bestimmte Konzentration kann über die ihr zukommende Wirkungsintensität hinaus eine Verminderung der Tropfenzahl auch bei längerer Einwirkung nicht erzielen. Die Tropfenkurve erreicht mit dem Eintritt der Vollwirkung der betreffenden Konzentration ein Niveau, das durch den fortdauernden Durchfluß der Giftflüssigkeit nicht weiter abgeflacht werden kann. Wird aber die Verminderung der Tropfenzahl nach der Konzentrationswirkung noch fortgesetzt, so muß die Gefäßwand die Fähigkeit besitzen, aus dem passierenden Giftstrom die für eine Verstärkung der Wirkung nötigen Giftmengen elektiv herauszuholen.

Der Einfluß der absoluten Giftmenge ist nach dem Vorgange Grünwalds[1]) außerdem durch Durchströmungsversuche zu erweisen, in denen, wie Straub[2]) es ausdrückt, große Mengen einer unterschwellig verdünnten Giftwirkung eine Vollwirkung zuwege bringen, die kleineren Mengen derselben Konzentration versagt ist.

Für die Herzwirkung sind in dieser Frage auch sog. Erschöpfungsversuche (so von Krailsheimer[3]) angestellt worden: Eine Digitalislösung von bestimmter Menge und Konzentration müßte bei einer Anwendung dieses Prinzips auf das Gefäßpräparat eine ganze Reihe von Gefäßwirkungen von gleicher Intensität bei der Durchströmung verschiedener Präparate nacheinander hervorrufen können. Falls die Wirkung nachläßt, sich „erschöpft", ist bei den vorangegangenen Wirkungen Menge verbraucht, „gespeichert". Bei der wechselnden Empfindlichkeit der Gefäßpräparate ist ein derartiger Versuchsmodus zur Erzielung vergleichbarer Resultate indessen nicht zu verwerten.

Bei der Annahme eines Ablaufes der Digitalisvergiftung nach dem Wirkungstypus eines Konzentrationsgiftes am Gefäßsystem wird das als (systolischer) Stillstand für die Herzwirkung so charakteristische Endstadium, eine tödliche Vergiftung der constrictorischen Apparate, erst

[1]) H. F. Grünwald, l. c.

[2]) W. Straub, l. c.

[3]) R. Krailsheimer, Beiträge zur Bestimmung des Wirkungswertes einiger Stoffe der Digitalingruppe. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 62, 216ff. 1910.



für diejenigen hohen Konzentrationsgrade der Giftlösungen zu erwarten sein, für die ein prinzipielles Interesse nicht mehr vorliegt. Denn ist der Prozeß für die direkt über der Konzentrationsgrenze gelegenen Lösungen reversibel und die Intensität der Wirkung eine zunächst proportional der Konzentration ansteigende, so kommt eine mit den schwereren Vergiftungen einsetzende Irreversibilität der Reaktion gegen die Annahme, der Prozeß verlaufe nach dem Wirkungstypus eines Konzentrationsgiftes, nicht in Betracht. Vasoconstrictionen, nach denen in unserer Versuchsanordnung die Tendenz eines Wiederansteigens der Tropfenkurve nicht sichtbar wird, bedeuten eben ganz allgemein eine langdauernde Erregung der constrictorischen Elemente, oder aber die Gefäßwandzelle bleibt nach der betreffenden Wirkung unerregbar, ist tödlich vergiftet, ist abgestorben. Auch für dieses Endstadium ist der Begriff einer Speicherung für prinzipielle Erörterungen zu entbehren. Man kann, wie es von Straub[1]) für die Strophanthinwirkung am Herzen geschehen ist, annehmen, daß die endliche Wirkung durch bei der Giftpassage ausgelöste Vorgänge („Sekundärvorgänge“) bedingt wurde, in die ein näherer Einblick noch nicht gestattet ist.

Die Probe, ob das Froschgefäßpräparat nach den constrictorischen Wirkungen noch erregbar oder ob eine tödliche Vergiftung eingetreten war, wurde in den ausgeführten Versuchen in der Weise gemacht, daß die Anspruchsfähigkeit des Präparates auf Adrenalin, also auf neue constrictorische Reize, geprüft wurde. Dieser Adrenalinreiz war praktisch natürlich nur dann auszulösen, wenn die Tropfenkurve nach der Vasoconstriction nicht bis zur Nullinie abgefallen war, oder wenn durch Ausspülung des Giftes, die mit Wiedereinleitung der Ringerlösung beginnt, die Erholung der Gefäßwand von ihrem constrictorischen Zustand zu erreichen war. In beiden Fällen ist natürlich das Gefäßsystem nicht tödlich vergiftet.

Eine aktive Erholung nach der Giftauswaschung mit Ringer, rein durch die erhaltene Elastizität der Gefäßwand ist jedoch für die Reaktionen, bei denen die Frage nach dem Eintritt einer tödlichen Vergiftung zu stellen ist, nicht zu erwarten. Es wird sich ja dabei nicht um einen Prozeß von deutlich reversibelm Charakter handeln. Man kann nun die Elastizität der Gefäßwände auch in der Weise zu einer Prüfung benutzen, daß man durch Druckerhöhung den constrictorischen Zustand überwindet und damit das Wiederansteigen der Tropfenkurve einleitet. Dieser Nachweis einer „passiven Elastizität“ durch Druckerhöhung, zu dem weiter noch durch einen positiven Adrenalinreiz die erhaltene Erregbarkeit der constrictorischen Apparate gesichert werden kann, kann eine scheinbar tödliche Vergiftung des Präparates für die Versuche mit Sicherheit ausschließen.

[1]) W. Straub, l. c.



1. Strophanthin.

Verwendet wurde das amorphe Strophanthin (Böhringer). Die Lösungen wurden für die meisten Versuche frisch hergestellt. Es wurden in der Regel 100 mg in 100 ccm Natriumsulfitringer gelöst, also von einer Konzentration 1:1000 aus weiter verdünnt.

Die außerordentlich starke, den übrigen Glykosiden überlegene Wirksamkeit des Strophanthins am Froschherzen (Trendelenburg[1]) ließ sich an dem Gefäßpräparat nicht zeigen. Vergleiche mit den Resultaten bei Chlorbarium, Digitalin usw. weisen dem Strophanthin vielmehr in der Gefäßwirksamkeitsskala einen untergeordneten Platz zu. Die praktische Grenze der noch mit einer Vasoconstriction beantworteten Lösungen entsprach den von Kasztan für das Strophanthin ermittelten Grenzwerten mit einer Konzentration von 1:1 000 000. Bei den empfindlichsten Präparaten war auch noch eine Verdünnung von 1:2 000 000 constrictorisch wirksam.

Die gefäßverengernden Folgen der eingetretenen Reaktion zwischen Gift und Erfolgsorgan werden durch die angewandte Methodik in einer Verminderung der Tropfenzahl sichtbar. Diese Vasoconstriction ist bekanntermaßen für das Adrenalin sehr flüchtig. Die Tropfenzahl erreicht nach der kurzdauernden Wirkung genau wieder die ursprüngliche Höhe. Irgendeine Veränderung an den giftempfindlichen Elementen der Gefäßwand nach Abklingen der Wirkung bleibt nicht zurück. Es lassen sich beliebig viele Adrenalinreize mit immer wieder derselben Tropfenkurve an einem und demselben Präparat auslösen. Es ist einzig mit der Zunahme der Empfindlichkeit des Präparates zu rechnen.

Es ist nun für die Annahme einer Reversibilität von größter Bedeutung, daß auch nach einer einmaligen Injektion von Strophanthin mit dem Abklingen der Wirkung sich die ursprüngliche Tropfenzahl wiederherstellt.

In Fig. 1 ist nach einer typischen Adrenalinwirkung durch Injektion von 1 ccm Strophanthin 1:1000 eine Verminderung der Tropfenzahl um 22 Tropfen in der Minute erreicht, die in 13 Minuten eingetreten, nach weiteren 15 Minuten, also in einer dem Eintritt der Vollwirkung fast genau entsprechenden Zeit ihre ursprüngliche Höhe wieder erreicht hat. Diese Reaktion ist sicherlich reversibel, ein Giftverbrauch hat nicht stattgefunden.

Bei einer weiteren Betrachtung der Tropfenkurve, die noch durch 8 Adrenalinreize 1:10 000 000 bei Natriumsulfitringerdurchströmung unterbrochen ist, zeigt sich, abgesehen davon, daß das Präparat in der bekannten Weise adrenalinempfindlicher wird, eine deutliche Beeinflussung der Erholung nach den nächsten Adrenalinreizen. Die typische

[1]) P. Trendelenburg, l. c.

flüchtige Adrenalinwirkung ist zunächst gestört. Man macht unwillkürlich die vorherige Strophanthininjektion verantwortlich. Irgendeine „Umstimmung“ der vasoconstrictorischen Elemente muß eingetreten sein. Die zum Schluß mit einem bestimmten Intervall ausgelösten, alle etwa mit der gleichen Reaktion beantworteten Adrenalinreize 1:10 000 000 sind bei dem über 3 Stunden ausgedehnten Versuch, der selbstverständlich mit Beibehaltung der ursprünglichen Druckhöhe durchgeführt wurde, ein Zeichen, daß das constrictorische Können des Präparates nach der Giftwirkung durch Strophanthin in der Form einer einmaligen Injektion erhalten geblieben ist.

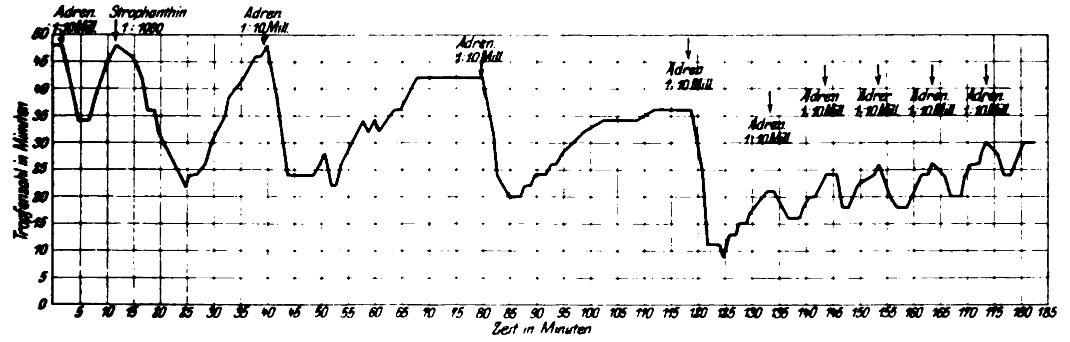


Fig. 1. Natriumsulfitringerdurchströmung. Injektionen von Adrenalin und Strophanthin, durch Pfeile markiert.

Ließ sich somit die Reversibilität der Reaktion für das Strophanthin zeigen, so ist die weitere Frage, ob die Intensität der Wirkung von der Konzentration des Giftstromes abhängig ist, so zwar, daß eine Proportionalität zu den Abstufungen des Konzentrationsgrades besteht, einer Untersuchung zugängig. Der höheren Konzentration muß die stärkere Wirkung folgen. Für zwei Giftlösungen, von denen die eine die doppelte Konzentration der andern hat, muß im Prinzip Vollwirkung und Halbwirkung an dem Gefäßpräparat eintreten.

Bei unserer Methodik ist ein Versuch hierfür in der Weise zu machen, daß eine Reihe abgestufter Konzentrationen, jeweils 1 ccm, injiziert werden. An der Tropfenkurve läßt sich dann die Proportionalität, sofern sie zu zeigen ist, direkt ablesen.

Praktisch stößt man hier auf Schwierigkeiten. Die Reversibilität der Wirkung ist vorhanden. Aber es hat sich schon in dem oben beschriebenen Versuch beobachten lassen, daß irgendeine Nachwirkung, wenigstens für eine gewisse Zeit, zurückbleibt. Diese „Hysterese“ wirkt in die folgende Injektion hinein, die Tropfenzahl wird davon beeinflußt, ein Vergleich der Stärke der zweiten Wirkung mit der der ersten kann nicht rein sein. Bei weiteren Injektionen ist mit einer Verstärkung der Hysterese zu rechnen. Wenn sich auch mit steigender Konzentration



eine zunehmende Verminderung der Tropfenzahl erreichen läßt, ist rechnerisch die Proportionalität bei dem Präparat wegen dieser superponierten Wirkungen nicht durchzuführen.

Ein solcher Versuch ist z. B. der auf Fig. 2. Nach einer geringen constrictorischen Wirkung durch Strophanthin 1 : 10 000 tritt zunächst die ursprüngliche Tropfenzahl wieder ein, der Prozeß verlief reversibel, gleich darauf eine weitere Verminderung. Die in diesem Zeitpunkt erfolgte Injektion von Strophanthin 1 : 1000 hat eine sehr deutliche Wirkung (die fünffache der ersten Giftwirkung); von der vor der Injektion eingesetzten Verminderung der Tropfenzahl ist sie aber durch die Hysterese nicht scharf zu trennen.

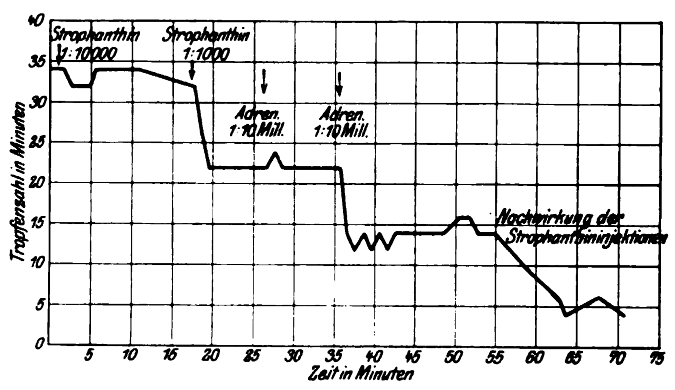


Fig. 2. **Natriumsulfitringerdurchströmung. Injektionen von Strophanthin und Adrenalin. Nachwirkung der Strophanthininjektionen.**

Einige vergleichende Versuche an dem Kaninchenohr mit in dieser Arbeit verwendeten Lösungen, die Rischbieter[1]) machte, schienen dafür zu sprechen, daß die übrigens auch von Kasztan[2]) beschriebenen Nachwirkungen an dem genannten Präparat keine so störende Rolle spielen.

Gerade für unsere Fragestellung, ob nur die Konzentration als Wirkungsprinzip in Betracht kommt, sind solche in die Giftwirkung hineinspielenden Nachwirkungen störend. Wenn keine durch die Tropfenzahl festzulegende Proportionalität bewiesen werden kann, so ist nicht auszuschließen, daß bei Wirkungen, die mit einer im Vergleich zu einer vorhergehenden Constriction über den Konzentrationsgrad unerwartet starken Verminderung der Tropfenzahl einhergehen, ein Verbrauch von Gift stattgefunden hat, besonders, da ja der Charakter der Reaktion als einer reversibeln durch die Nachwirkungen nicht ganz rein erhalten wird.

[1]) W. Rischbieter, Das isolierte Kaninchenohr als überlebendes Gefäßpräparat (nach Krawkow-Bissemski) zur Prüfung von Gefäßmitteln, speziell Adrenalin und Hyphophysin. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**, 355ff. 19.

[2]) M. Kasztan, l. c.



Hier führten nun die Durchströmungsversuche weiter, die gleichzeitig die Frage nach der tödlichen Vergiftung entscheiden ließen. War der Adrenalinreiz nach längerer Einwirkung des Giftes auf die Gefäßwand auszulösen, oder konnte durch Druckerhöhung eine Erholung des Präparates und damit die passive Elastizität der Gefäßwand nachgewiesen werden, dann war die Funktion der konstriktorischen Elemente nach der Vergiftung bewiesen.

Die Durchströmungsversuche wurden mit Strophanthin in Konzentrationen von 1 : 2 Millionen, 1 : 1 Million, 1 : 100 000, 1 : 10 000, 1 : 5000, 1 : 2000, 1 : 1000 und 1 : 500 angestellt. Die Durchströmungszeiten schwankten zwischen 20 und 90 Minuten.

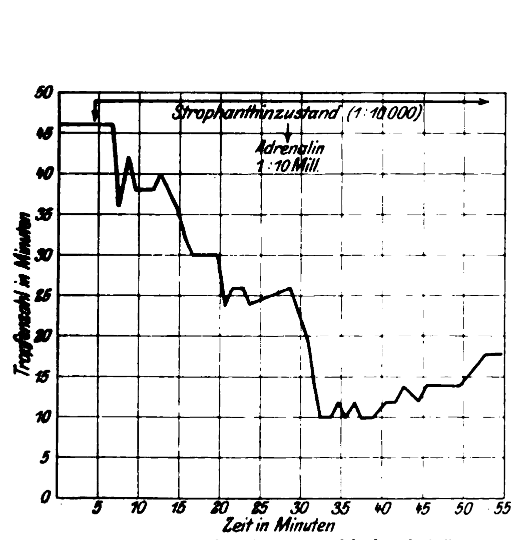


Fig. 3. Adrenalinreiz bei Strophanthindurchströmung. Vorher Natriumsulfitringerdurchströmung und Einstellung der Adrenalinempfindlichkeit.

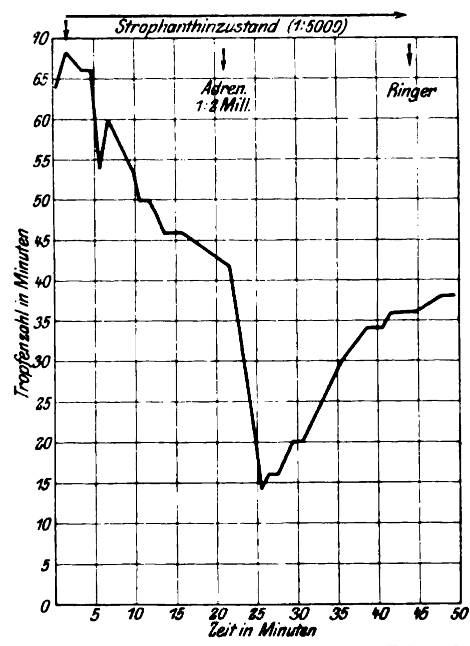


Fig. 4. Strophanthindurchströmung. Während derselben Adrenalinreiz. Darauf Erholung durch Ringerdurchströmung.

Bei allen genannten Konzentrationen wurde ein Versuch in der Weise ausgeführt, daß das adrenalinempfindliche Präparat mit der Giftlösung durchströmt wurde, bis die Tendenz eines konstanten Niveaus in der Tropfenkurve deutlich, also die der betreffenden Konzentration zukommende Wirkung eingetreten war. Dann wurde ein Adrenalinreiz während des Durchflusses des Giftstromes versucht, um die Erregbarkeit des Präparates in diesem constrictorischen Zustand, also eine Intaktheit seiner constrictorischen Elemente festzustellen. Diese Adrenalinwirkung während der Giftdurchströmung war in allen Fällen zu erhalten (vgl. Fig. 3, 4).



Der in Fig. 1 beobachtete Einfluß des Strophanthins auf die Adrenalinwirkung ist auch in diesen Versuchen deutlich. In den Untersuchungen sind solche Nachwirkungen nach der Auswaschung der Giftflüssigkeit noch wiederholt zu verzeichnen.

Es gab Tropfenkurven, bei denen die nach der Giftwirkung durch Ringerdurchströmung eingeleitete Wiederzunahme der Tropfenzahl, ohne jeden Giftzusatz, mit einem Male unterbrochen und im gegenteiligen Sinne beeinflußt wurde. Sehr schön ist die Hysterese in einem Versuch zu sehen, der in Fig. 5 mitgeteilt ist. Es ist eine halbstündige Durch-

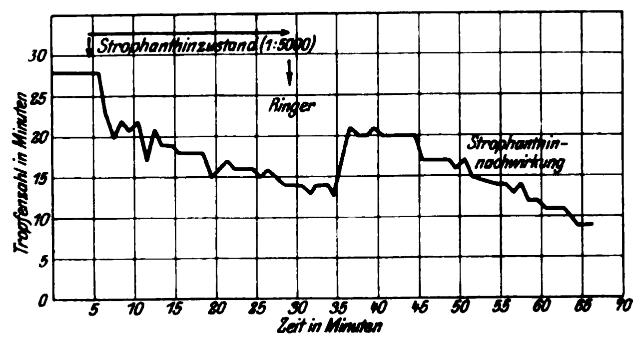


Fig. 5. Nachwirkung auf eine Strophanthindurchströmung bei anfänglicher deutlicher Erholung durch Ringereinleitung.

strömung mit Strophanthin 1 : 5000. Eine Unterbrechung durch einen Adrenalinreiz ist nicht versucht. Der Versuch sollte zeigen, daß nach Eintritt der Konzentrationswirkung ein konstantes Niveau zu erzielen ist, daß also die weiterdurchströmende Giftmenge ohne Einfluß auf die Tropfenkurve bleibt. Dieser Nachweis ist nicht gelungen. Es sieht vielmehr so aus, als ob von dem weiterdurchströmenden Giftstrome eine Verstärkung des constrictorischen Effektes ausgehe. Dieser Versuch spricht scheinbar gegen die Annahme, daß das Strophanthin am Gefäßsystem rein nach dem Typus eines Konzentrationsgiftes wirkt. Nun kennt man aber die zunehmende Empfindlichkeit des Präparates gegen constrictorische Einflüsse von dem Adrenalin her. Diese Eigentümlichkeit kann in Durchströmungsversuchen um so eher eine Rolle spielen, als die Empfindlichkeit bei einer fortgesetzten Reizwirkung auf die constrictorischen Apparate im Gegensatz zu dem allmählichen Anwachsen nach rasch abklingenden Injektionen hier um so früher und konstanter zunehmen wird. Rischbieter[1]) hat einen Durchströmungsversuch am Kaninchenohr zur Verfügung gestellt, in dem dieses nachträgliche Abfallen des Niveaus nicht zu beobachten ist. Von größtem Interesse ist aber, daß in einem Durchströmungsversuch mit Chlorbarium (Fig. 9),

[1]) Da es sich um nur einen Versuch handelt, ist von einer Publikation der Kurve abgesehen worden.

also mit einer Substanz, die kein Glykosid ist und für die der Begriff der Speicherung nicht diskutiert wird, eine ganz entsprechende Tropfenkurve erhalten wurde, die die Eignung des Präparates für Durchströmungsversuche einschränken dürfte. Auch ist die Reaktion in Fig. 5 übrigens deutlich reversibel. Wohl tritt gleich darauf eine sehr starke Hysterese auf, aber eine Auswaschung von Gift ist ja vorangegangen, die Tendenz der Gefäßwand, giftfrei zu werden, ist deutlich,

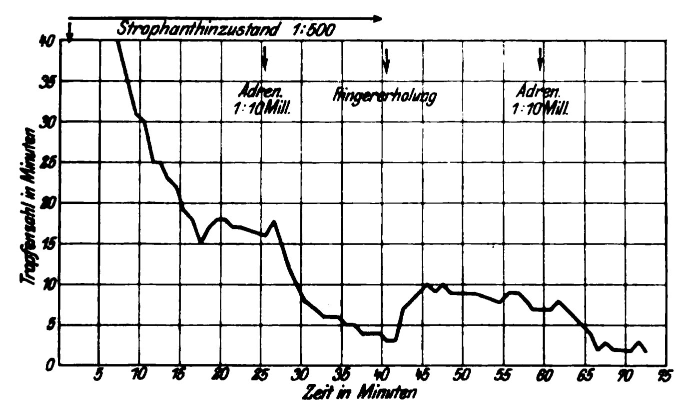


Fig. 6. Adrenalinreize während und nach einer Strophanthindurchströmung 1 : 500. Die Strophanthinwirkung 1 : 500 ist in ihrer sehr starken Verminderung der ursprünglichen hohen Tropfenzahl von der 6. Minute an eingezeichnet.

die Bildung eines Reaktionsproduktes, eine „Speicherung" durchaus nicht erwiesen.

Tödliche Vergiftungen konnten mit den angewandten Konzentrationen nicht erzielt werden. Nach einer Durchströmungsdauer von

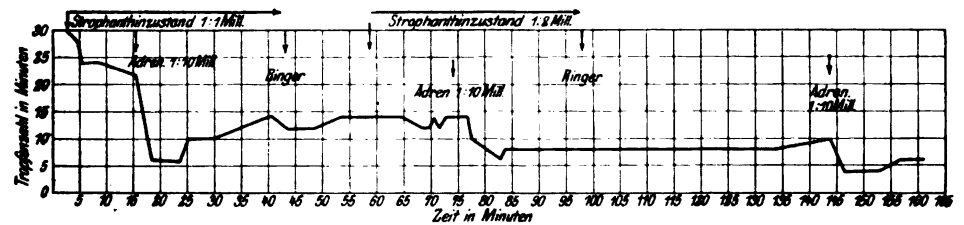


Fig. 7. Adrenalinreize während und nach Durchströmung mit Strophanthin 1 : 1 Mill. und 1 : 2 Mill.

45 Minuten für eine Strophanthinlösung 1 : 500 waren Adrenalinwirkungen von 1 : 10 Millionen und 1 : 4 Millionen in dem mit Ringerlösung sich auswaschenden Präparat deutlich wirksam (Fig. 6). Nach schwächeren Lösungen von Strophanthin war der Adrenalinreiz um so eher positiv zu erwarten (Fig. 7). Auch die passive Elastizität durch Druckerhöhung blieb erhalten. Bei einer Zunahme des Drucks um insgesamt 4 cm ist z. B. in Fig. 8 eine sofortige Erhöhung der Tropfenzahl zu beobachten.



2. Chlorbarium.

Für Chlorbarium sind Besonderheiten des Wirkungsmechanismus, wie sie in der Hysterese bei der Gefäßwirkung des Strophanthins aufgetreten, nicht zu erwarten.

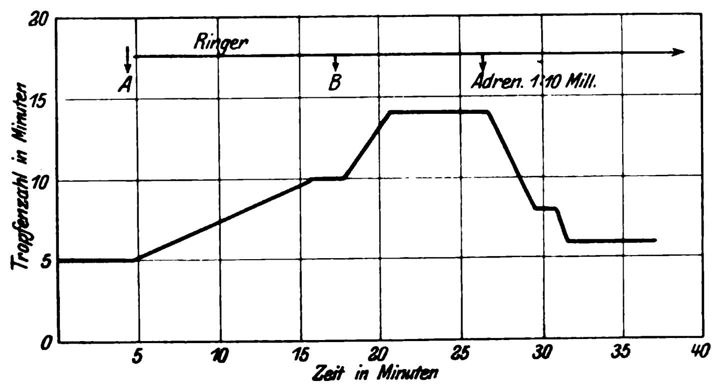


Fig. 8. Erholung durch Druckerhöhung nach einem Strophanthinzustand 1 : 10 000. Bei *A* Druckhöhe 10 cm, bei *B* Druckhöhe 14 cm.

Trendelenburg[1]) hat die Herzwirkung des Barium von der der Glykoside abgesondert: der systolische Stillstand tritt sofort, ohne Latenz, ein, um dann meist von einer spontanen Erholung abgelöst zu werden. Die Wirkung des Bariums an dem Gefäßpräparat war stark, weit stärker als entsprechende Konzentrationen Strophanthin.

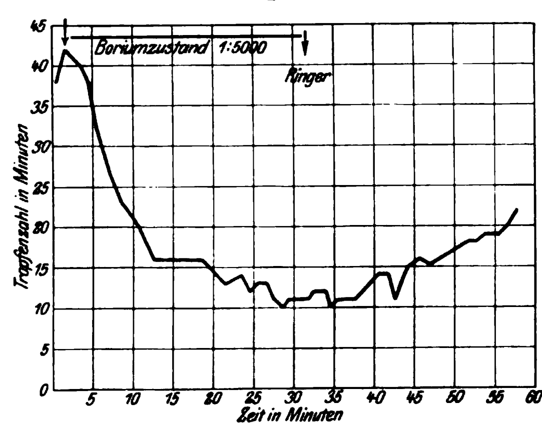


Fig. 9. Bariumzustand und Erholung durch Ringereinleitung.

In Fig. 9 ist ein Durchströmungsversuch mit Barium in einer Konzentration von 1 : 5000 geschrieben. Nach einer sehr rasch eintretenden Wirkung wird ein Niveau erreicht, das nach einer gewissen Dauer sich weiter herabmindert. Eine reine Konzentrationswirkung läßt sich also auch hier nicht zeigen. Der Zusammenhang dieser Beobachtung mit der Eigentümlichkeit des Präparates, allmählich empfindlicher zu werden, ist schon beim Strophanthin vermutet. Die Erholung nach der halbstündigen Durchströmung tritt prompt ein. Irgend ein der Hysterese vergleichbarer Einfluß auf die Tropfenzahl bleibt aus. Selbst nach einer

[1]) P. Trendelenburg, l. c.

ungewöhnlich starken Bariumwirkung (1 : 500) mit 30 Minuten Durchströmungsdauer sind Adrenalinlösungen von 1 : 10 Millionen noch voll wirksam.

3. Digitalin.

Auch für das Digitalin sind Durchströmungsversuche ausgeführt und der Versuch gemacht worden, die Frage nach der tödlichen Vergiftung zu entscheiden. Verwendet wurde das Digitalinum Merck; wie beim Strophanthin wurde bei den Verdünnungen von einer Lösung 100 mg auf 100 ccm Natriumsulfit-Ringer ausgegangen, also einer Konzentration von 1 : 1000. Die Konzentrationen der Versuche waren 1 : 1000, 1 : 10000, 1 : 100 000, 1 : 500 000, 1 : 1 Million.

Die konstriktorische Wirkung des Digitalin war unerwartet stark, von den in den Versuchen angewandten Substanzen bei weitem die stärkste.

Eine der stärksten Vasoconstrictionen ist die Tropfenkurve von Fig. 10. Die Durchströmungsdauer betrug zwei Stunden 36 Minuten, eine zeit-

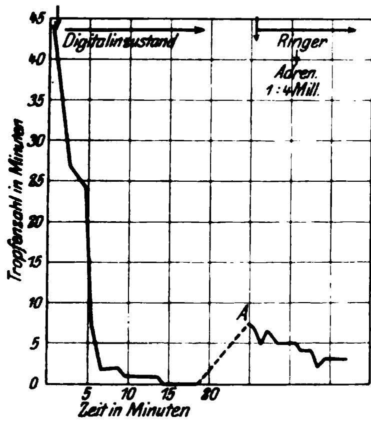


Fig. 10. Die Digitalindurchströmung dauerte 2 Stunden, 36'. Bei *A* Wiederherstellung der Tropfenzahl durch Ringerdurchspülung und Druckerhöhung (Zahlenangaben im Text).

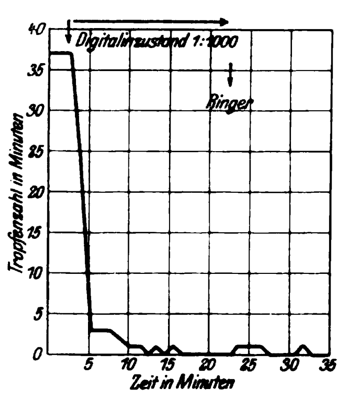


Fig. 11. Nach Wiederherstellung des Tropfenausflusses durch Ringerdurchspülung und Druckerhöhung positive Adrenalinreize.

liche Ausdehnung der Giftwirkung, die zur Erzielung einer tödlichen Vergiftung bestimmt war. Wie auf der Kurve zu sehen ist, war die Constriction schon nach 15 Minuten so absolut, daß keine Giftlösung aus der Bauchvenenkanüle mehr austropfte. Um überhaupt den für den Adrenalinreiz nötigen Flüssigkeitsdurchfluß mit einer gewissen Tropfenzahl pro Minute wieder in Gang zu setzen, mußte Ringerlösung eine Stunde 5 Minuten bei Erhöhung des Druckes von einer Ausflußhöhe in der Mariotteschen Flasche mit 29 cm auf eine solche von 75 cm durchgetrieben werden. Mit der deutlichen Adrenalinwirkung in Kurve 10 war die tödliche Vergiftung auszuschließen. Nach allen anderen Durchströ-

mungen, meist mit geringeren Konzentrationen, war natürlich die Ansprüchsfähigkeit der vasoconstrictorischen Elemente nur um so besser erhalten. In einigen der folgenden Kurven sind diese positiven Adrenalinreize nach der Giftdurchströmung eingezeichnet.

Der Versuch in Fig. 11 mit einer Konzentration 1 : 1000 nach einer Durchströmungsdauer von nur 20 Minuten zeigt eine leichtere Erholung von der Digitalinwirkung. Auch hier jedoch mußte die Druckhöhe um 22 cm vermehrt werden. Fig. 12 ist eine Digitalindurchströmung

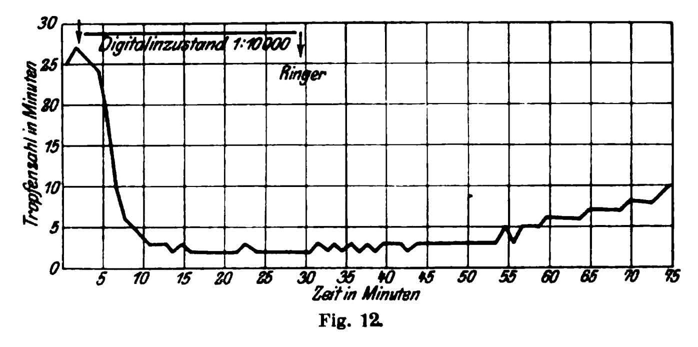


Fig. 12.

1 : 10 000. Sie läßt den Typus der Ringererholung von einer mit nicht absoluter Constriction gefolgten Digitalinwirkung sehen: nur ganz langsam wird ein Niveau erreicht, das jedoch kontinuierlich ansteigt, eine Hysterese in der Art, wie nach der Strophanthinwirkung ist nirgendwo angezeigt.

In Fig. 13 ist nach der geringeren Digitalinkonzentration 1 : 1 Million eine gleichmäßige Abnahme der Tropfenzahl geschrieben, die sich

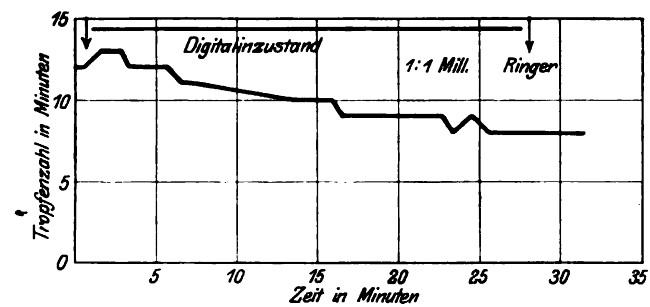


Fig. 13. Nach eingetretener Ringererholung positive Adrenalinreize.

mit dem Herz-Digitalindurchlaufversuchen **Grünwalds**[1]) in Parallele setzen läßt, daß große Mengen einer schwach konzentrierten Lösung Wirkungen hervorzubringen imstande sind, die mit geringen Mengen einer Lösung gleicher Konzentration nicht erzielt werden können. Grünwald schließt für die Herzwirkung, daß auch die absolute Giftmenge von Bedeutung ist.

[1]) H. F. Grünwald, l. c.

4. Digitonin.

Von den Bestandteilen des Gemenges „Digitalin“ wurde der eine, das Digitonin, besonders auf seine constrictorischen Fähigkeiten geprüft, in der Vermutung, daß die außergewöhnlich starke Wirkung des Digitalin hauptsächlich von seinem Gehalt an Digitonin abhängig sei. Es gelang, das Digitonin in der für die Versuche verwendeten Ringerlösung allmählich in Lösung zu bringen, so daß ein vergleichbarer constrictorischer Effekt zu erzielen war. Die Wirkung ist in Fig. 14 zu sehen und mit der Digitalinwirkung in Fig. 11 wohl zu vergleichen. Auch nach dieser enormen Vasoconstriction war eine tödliche Vergiftung nicht eingetreten.

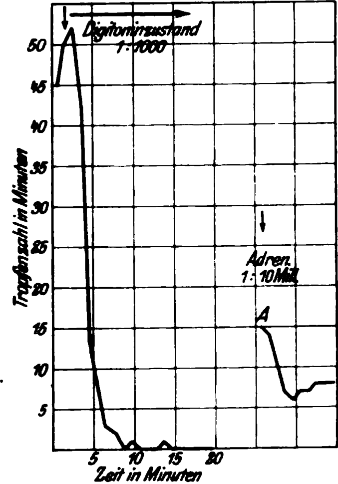


Fig. 14. Bei *A* Adrenalinreiz nach dem halbstündigen Digitoninzustand und der Erholung davon durch Ringerdurchspülung und Druckerhöhung.

Eine Vergleichsmöglichkeit der dem Strophanthin so sehr überlegenen Wirkung des Digitalin bzw. Digitonin bietet Fig. 15, in dem mit Konzentrationen 1 : 100 000 Digitalin und Digitonin constrictorische Effekte erzielt wurden, die an demselben Frosch für Strophanthin in einer Konzentration von 1 : 5000 auftraten.

5. Methylviolett.

Fig. 16 ist ein Versuch, bei dem eine Reihe verschiedener Konzentrationen Methylviolett injiziert wurden. Eine Proportionalität der

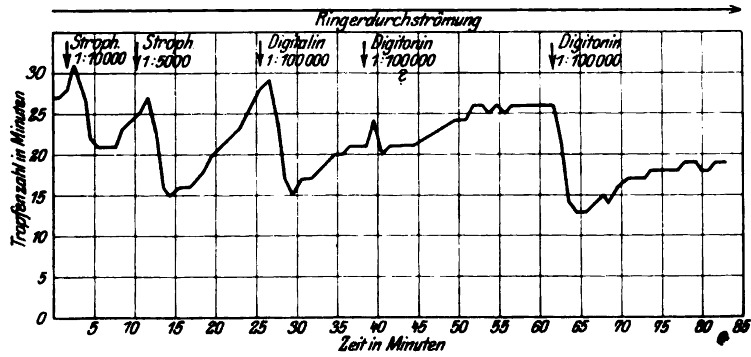


Fig. 15. Injektionen bei Ringerdurchströmung. Die erste Digitoninwirkung ist fraglich.

Wirkungsintensität zu der Abstufung der Konzentrationsgrade von 100000 bis 500, nach denen das Präparat constrictorisch reagierte, war nicht einmal angedeutet. Es ist ganz offenbar eine allmähliche, unab-



hängig von der Konzentration erfolgende Wirkung. Nach einer den Injektionen angeschlossenen Durchströmung mit einer Konzentration 1 : 50 000 sprach das Präparat auf Adrenalin 1 : 100 000 zunächst noch an. Ein zweiter Adrenalinreiz in dieser ungewöhnlichen Höhe verlief ohne Wirkung; für das Methylviolett kann man also wohl auch am Gefäßsystem von einem durch die Giftwirkung erreichten Versagen der reizempfindlichen Elemente sprechen. Da die Färbungsintensität der austropfenden Menge, die nach jeder Injektion in einem besonderen Gläschen aufgefangen wurde, mit dem Abklingen der Wirkung, die auf die einzelnen Konzentrationen folgte, niemals zunahm, Farbstoff also nicht ausgespült wurde, muß eine Bindung des Methylvioletts in der Gefäßwand angenommen werden und der Wirkungstypus, der mit einer tödlichen Vergiftung ablief, von dieser Speicherung des Giftes in die Zellen abhängig gemacht werden.

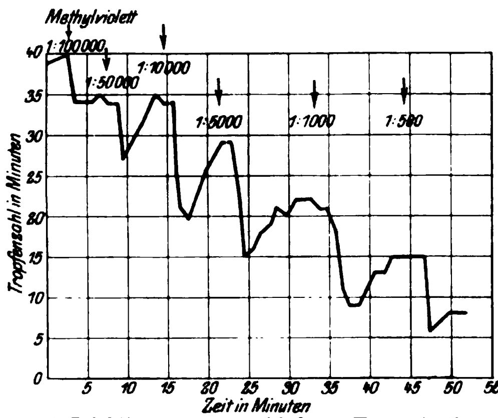


Fig. 16. Injektionen von verschiedenen Konzentrationen Methylviolett bei Ringerdurchströmung.

Antagonismus von Digitaliskörpern und Coffein.

Die peripher gefäßerweiternde Wirkung des Coffeins an den Coronargefäßen ist bekannt[1]). Sie ließ sich als ein gegen die Digitaliswirkung antagonistisch wirkender Einfluß verwerten.

Um die erweiternde Wirkung des Coffeins auch an dem Froschgefäßpräparat zu erweisen, wurde dieses durch eine Adrenalindurchströmung in einen constrictorischen Zustand versetzt, der durch Coffeingaben in den verschiedensten Konzentrationen jedesmal, zum Teil sehr weitgehend unterbrochen wurde. Es wurde nun zunächst versucht, eine während einer Digitalindurchströmung 1 : 10 000 einsetzende Vasoconstriction durch eine Coffeinwirkung zu unterbrechen. Eine Dilatation wie bei Adrenalinzustand kam jedoch mit der angewendeten Konzentration Coffein 1 : 10 000 nicht zustande. Die Versuche wurden bei einer geringgradigeren Digitalindurchströmung (1 : 100 000) mit wechselnd konzentrierten Coffeingaben fortgesetzt. Es gelang wohl, das Erreichen der Nullinie in der Kurve, die den Flüssigkeitsdurchfluß sperrende constrictorische Wirkung, aufzuhalten, ein verwertbarer Antagonismus ließ sich nicht zeigen. Erst bei weiterer Verdünnung der Digitalindurch-

[1]) L. Braun l. c.

strömungslösung (1 : 500000) begann eine antagonistische Beeinflussung durch Coffein aufzutreten. Bei einer Durchströmungskonzentration 1 : 1 000 000 und Anwendung von Coffeingaben in Konzentrationen von 1 : 100, also gewissermaßen Grenzwerten in der Verwendbarkeit, war ein Antagonismus in ganz reiner Form auf das deutlichste nachzuweisen. Aber auch schon Coffeininjektionen von 1 : 100000 und 1 : 10000 lieferten bei einer Digitalindurchströmung von 1 : 1 Mill. eine im Sinne eines Antagonismus zu verwertende Kurve. (Fig. 17.)

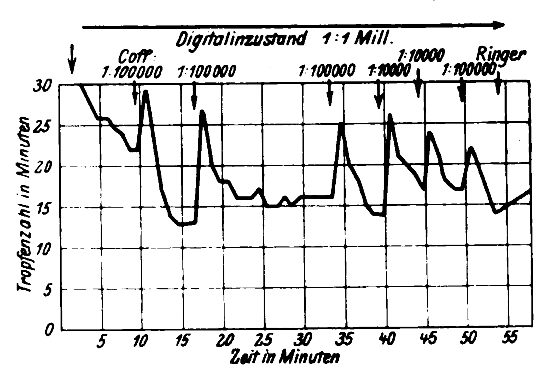


Fig. 17. Coffeininjektionen bei einer Digitalindurchströmung 1 : Mill.

Der Eintritt der Digitalinwirkung wird durch Coffein nicht unterbrochen, jedenfalls nicht antagonistisch gewendet. Die vasoconstrictorischen Einflüsse überwiegen. Von den Coffeingaben 1 : 100 an tritt ein Antagonismus in Wirkung, bei dem jeder Einfluß eines etwa durch die Injektion vorübergehend erhöhten Drucks und einer dadurch vermehrten Tropfenzahl mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Mit diesem Versuch dürfte der vom Coronarkreislauf bekannte Antagonismus zwischen Digitalissubstanzen und Coffein auch für das Froschgefäßpräparat prinzipiell bewiesen sein.

Zusammenfassung.

Der für das Strophanthin am Froschherzen festgestellte Wirkungstypus als Konzentrationsgift ließ sich an dem Froschgefäßpräparat insofern zeigen, als die Reaktion zwischen Gift- und Gefäßwand nach einmaliger Giftinjektion an einem adrenalinempfindlichen Präparat, auch nach der stärkst angewandten Konzentration 1 : 1000, reversibel verläuft.

Die für ein Konzentrationsgift zu verlangende Proportionalität zwischen Konzentrationsgrad und Wirkungsintensität war in einer rechnerisch exakten Weise in den Versuchen deshalb nicht durchzuführen, weil an dem Froschpräparat die auch früheren Untersuchern an andern Erfolgsorganen geläufige Nachwirkung des Strophanthin sich den Konzentrationswirkungen in unkontrollierbarer Stärke superponieren konnte und somit einen Vergleich der Resultate stören mußte.

Diese Hysterese nach der Strophanthinvergiftung machte sich an dem Präparat auch in einer Art Umstimmung der constrictorischen Apparate geltend, in der Weise, daß der typische flüchtige Adrenalinreiz auf eine einmalige Injektion von Strophanthin 1 : 1000 hin nach promptem Eintritt der Wirkung in seinem Ablauf verzögert wurde.



Außerdem war die Hysterese während und nach der Auswaschung des Giftes mit Ringerlösung in den Wiederabfall der deutlich angestiegenen Tropfenkurve zu beobachten.

Durchströmungsversuche mit Strophanthin, Barium, Digitalin, wurden durch die Eigentümlichkeit des Präparates, im Verlaufe der Benutzung für constrictorische Effekte empfindlicher zu werden, gestört.

Ein Durchströmungsversuch mit Strophanthin, der eine anfänglich steile, offenbar der betreffenden Konzentration entsprechende Tropfenkurve ergab, die dann allmählich, aber dauernd weiter abgeflacht wurde, kann für die Annahme eines Einflusses der absoluten Giftmenge auf diesen Verlauf entscheidend schon deshalb nicht in Frage kommen, weil derselbe Kurventypus außer für das Digitalin auch für das Chlorbarium vorliegt.

Bei dem Digitalin ist ein Versuch mit einer Konzentration 1 : 1 000 000 von Interesse, bei dem die Tropfenkurve von Anfang an langsam und ganz gleichmäßig abfällt und für den eine erst durch die größere Giftmenge ermöglichte Wirkung einer an sich für dieses Präparat unterschwelligen Giftkonzentration (wie bei den Herzversuchen Grünewalds[1])) eingetreten zu sein scheint.

Weder beim Digitalin noch beim Chlorbarium traten vom Strophanthin bekannte Hysteresen auf. Das Strophanthin übte von den untersuchten Substanzen ganz im Gegensatz zu der Herzwirkung die schwächsten constrictorischen Effekte am Gefäßsystem aus. Nach dem Versuch in Kurve 21 eine 20 mal geringere Wirkung als Digitalin bzw. Digitonin.

Bei keinem der angewandten Glykoside konnte, auch nicht nach Konzentrationen wie 1 : 1000 für das Strophanthin, 1 : 1000 für das Digitalin bzw. Digitonin und nach so lang dauernden Einwirkungen der Giftlösung von 90 Minuten eine tödliche Vergiftung des Gefäßsystems erzielt werden. Das mit dem Adrenalinreiz und der passiven Elastizität der Gefäßwand bewiesene Erhaltenbleiben der Erregbarkeit nach schwersten Vergiftungen läßt ein dem systolischen Stillstand am Herzen vergleichbares Endstadium der Gefäßvergiftung für die Glykoside mit Sicherheit ausschließen.

Das gleiche Verhältnis zeigte Chlorbarium nach Durchströmungsversuchen mit 1 : 500, während nach Methylviolett, bei dem auch die Unabhängigkeit der Wirkung von der Konzentration wie bei der Herzwirkung zu zeigen war, eine tödliche Vergiftung erreicht wurde, also ein prinzipiell anderer Wirkungstypus mit dem Endeffekt einer Giftspeicherung den übrigen Versuchen gegenüber zu stellen war.

Der an dem Coronarkreislauf bekannte Antagonismus von Digitaliskörpern und Coffein ließ sich für das Gefäßpräparat mit aller Deutlichkeit nachweisen, am besten bei einem möglichst großen Abstand der Konzentrationen von Glykosid und Coffein. (1 : 1 Mill. Digitalindurchströmung und Coffeininjektionen von 1 : 100 000, 1 : 10 000 an.)

1) H. F. Grünwald, l. c.



Zur Frage des mesosystolischen Galopprhythmus.

Von

Dr. **Gustav Wiedemann,** Assistent.

(Aus der med. Klinik zu Königsberg [Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm].)

Mit 4 Textfiguren.

(*Eingegangen am 14. August 1913.*)

Während die Anschauungen über den Ablauf der Herzkontraktion durch die Anwendung der neuen Untersuchungsmethoden, das Studium der Pulserscheinungen und des Elektrokardiogrammes eine gewisse Klärung und Sichtung, vor allem auch eine ungeahnte Bereicherung erfahren haben, bestehen über die Deutung der subjektiv wahrnehmbaren Phänomene, der Lauterscheinungen am Herzen, noch vielfache Meinungsverschiedenheiten. Auch hier hat die graphische Registrierung eingesetzt. Während über die Bedeutung der Puls- und Elektrokardiogrammkurven grundsätzliche Bedenken kaum mehr bestehen, wird von einigen Seiten der Herztonregistrierung mit Mißtrauen und z. T. mit Geringschätzung begegnet. Von allen Untersuchern ist die Schwierigkeit der sicheren Trennung mechanisch und akustisch bedingter Schwingungen im Phonokardiogramm betont worden und es wird sich eine solche, der Natur der Schallerscheinungen als Schwingungen der Massenteilchen entsprechend, kaum durchführen lassen. Wir werden das Ziel, in unserer Kurve ein vollkommenes Äquivalent der akustischen Phänomene, das heißt eine Auswahl nur der Massenschwingungen, die unser Ohr zum Ansprechen bringen, darzustellen, nie erreichen, ebensowenig wie eine adäquate Wiedergabe der mit dem Auge wahrnehmbaren Ätherschwingungen durch den photographischen Prozeß gelungen ist. Behalten wir aber diese Momente im Auge, so haben die graphischen Tonaufnahmen wohl ihre Berechtigung; sie werden unter Umständen, da sie eben mehr wie das Ohr aufzeichnen, uns Aufschlüsse geben können, die die Auskultation allein versagt. Wir halten uns deshalb für berechtigt, den folgenden Fall von Galopprhythmus mitzuteilen, der in seiner Ausbildung selten ist und einige Gesichtspunkte für die Beurteilung dieses vielumstrittenen Phänomenes geben kann.

Die klinischen Daten des Falles, der noch an der med. Klinik Erlangen beobachtet wurde, sind kurz folgende:



D. J., 62 Jahre, Holzhauer.

Familienanamnese o. B. Als Kind immer schwächlich und nervenkrank. Angeblich keine Kinderkrankheiten. Mit 42 Jahren zum ersten Male Lungenentzündung, daran anschließend Gesichtsrose. Mit 61 Jahren wiederum Lungenentzündung, Rippenfellentzündung und Magendarmkatarrh. Seither viel Husten, Auswurf. Keine Nachtschweiße. Appetit leidlich. Stuhlgang regelmäßig. In früheren Zeiten Potatorium. Keine sexuelle Infektion.

Status. Großer Mann in hochgradig abgemagertem Zustand. Haut und sichtbare Schleimhäute bleich.

Nervensystem o. B.

Thorax flach; enger Brustkorb, wenig beweglich. Atmung oberflächlich, linke Thoraxhälfte etwas nachschleppend.

Lungengrenzen: hinten beiderseits dem XII. BW., rechts vorn in der Mammillarlinie der VII. Rippe entsprechend, schlecht verschieblich.

Die rechte Spitze hinten oben bis zur Mitte der Scapula gedämpft. Im Dämpfungsbezirk verschärftes und verlängertes Inspirium mit reichlich feuchten Rasselgeräuschen und Giemen. Über den hinteren unteren Partien der l. Lunge besteht Schallverkürzung, Verschärfung des Atemgeräusches, reichlich feuchte Rasselgeräusche und. pleuritisches Reiben. An der Vorderfläche des Thorax ergibt die Auskultation normales Atemgeräuch.

Herz. Das Orthodiagramm ergibt langen Thorax, etwas hängendes Herz. M. l. 3,5, M. r. 10,5, L. 14,5. Der Spitzenstoß ist deutlich im VI. I. C. in der Mammillarlinie zu fühlen. Keine systolische Einziehung. Über der Herzspitze und im IV. und V. Intercostalraum neben dem Sternum ist entsprechend der Herzaktion ein kurzes Schwirren zu fühlen. Herztöne überall rein. An der Spitze zwei etwas klingende systolische Töne, ein dumpferer dritter (diastolischer) Ton zu hören. An der Basis ist der dritte Ton etwas lauter. Über der Aorta und Pulmonalis sind die beiden systolischen Töne leiser, der dritte Ton lauter, über der Pulmonalis lauter als über der Aorta. Über der Carotis ist der zweite Ton deutlich zu hören. Der Puls ist etwas irregulär, bedingt durch Extrasystolen. Das Gefäßrohr erscheint etwas verdickt. Der Blutdruck an der Radialis gemessen beträgt syst. 100—115 (normal 120—130) mm Hg, diast. 70—80 mm Hg. Das Abdomen ist normal.

Urin ist frei von Eiweiß, Zucker und Formelementen. Im Sputum finden sich reichlich Tuberkelbacillen.

Die Temperaturen bewegen sich zwischen 36,5 und 38,7. Zeitweise bestehen heftige, durch nichts stillbare Diarrhöen.

Die auffälligen Schallerscheinungen am Herzen veranlaßten uns, mehrfach kombinierte Elektrokardiogramm-, Puls-, Spitzenstoß- und Herztonkurven aufzunehmen, um so einen Einblick in die zeitlichen Verhältnisse zu erhalten. Zur Aufnahme der Elektrokardiogramme diente ein Edelmannsches Saitengalvanometer; die Herztonkurven wurden mittels des Ohmschen Rezeptors und Frankscher Spiegelkapseln, die Carotis- und Spitzenstoßkurven mittels Trichter und Spiegelkapseln registriert. Um eine bequeme und genaue Bestimmung synchroner Punkte zu ermöglichen, wurden die von den Spiegeln reflektierten Lichtbündel direkt in das Lichtfeld des Elektrokardiographen projiziert, das durch ein Pendel periodisch verdunkelt wurde, und auf demselben Film aufgenommen. Zur Ausmessung der Kurven wurde ein mir von Herrn Dr. Edens angegebener Reduktionszirkel benutzt.

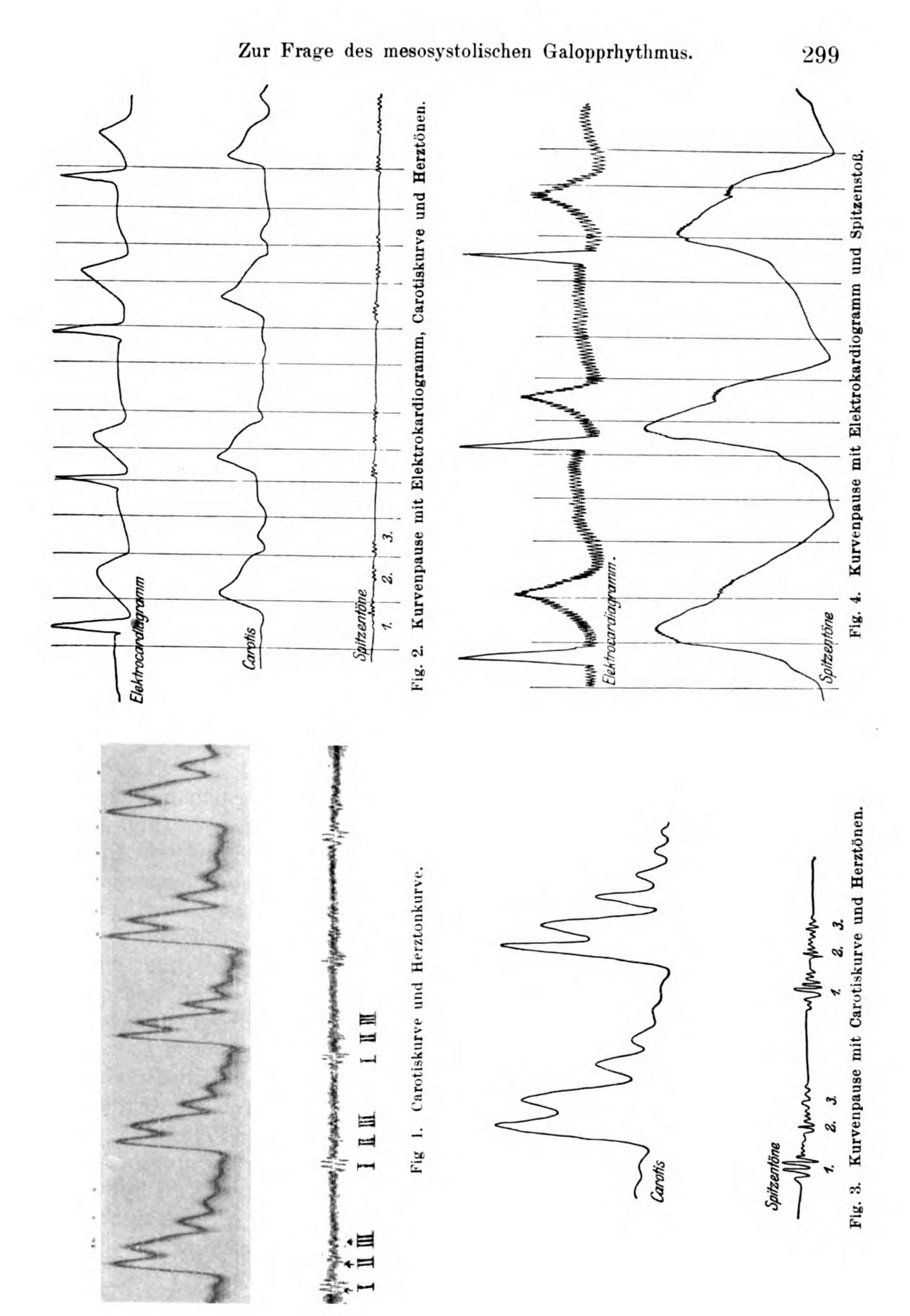


Fig 1. Carotiskurve und Herztonkurve.

Fig. 2. **Kurvenpause mit Elektrokardiogramm, Carotiskurve und Herztönen.**

Fig. 3. **Kurvenpause mit Carotiskurve und Herztönen.**

Fig. 4. **Kurvenpause mit Elektrokardiogramm und Spitzenstoß.**

Das Elektrokardiogramm zeigt keine deutlich erkennbare Vorhofschwankung, dabei normal ausgeprägte Initial- und Finalschwankung. Vereinzelt finden sich Extrasystolen vom atrioventrikulären Typus. Die ziemlich konstante Dauer der Ventrikelsystole beträgt bei einer Pulsfrequenz von 75—80 Schlägen im Mittel 0,38″. Die übrigen Beziehungen berechnen sich auf Grund der kombinierten Kurven folgendermaßen. Distanz zwischen Beginn der Ventrikelschwankung und Beginn des 1. Tones 0,06″ (normal 0,06″ nach Gerhartz und Weiß-Joachim); Dauer des 1. Tones 0,11 (normal etwa 0,09 nach Gerhartz); Beginn des diastolischen Tones 0,03—0,04″ nach Ende der Finalschwankung (normal Gerhartz 0,04″, Weiß-Joachim 0,02″, Kahn 0,031″): In die Pause zwischen 1. systolischem und diastolischem Ton eingeschaltet findet sich im Phonokardiogramm eine Gruppe von Schwingungen, die dem 2. systolischen Ton entspricht. Die Pause zwischen dem 1. und 2. systolischen Ton beträgt 0,082″, die Dauer des 2. Tones etwa 0,09″, doch schließen sich an ihn eine Anzahl niedriger Schwingungen an, die bis an den diastolischen Ton heranreichen, so daß die Bestimmung der Pause zwischen 2. und 3. Ton nur schwer möglich ist. Die Carotiskurve (Fig. 1, 2, 3) zeigt je nach der Art der Abnahme mehr oder weniger deutlich den Typus des zentralen Pulses. Der Fußpunkt der systolischen Erhebung liegt 0,10″ nach Beginn der Finalschwankung. Der 1. systolische Ton ist kaum, der 2. systolische deutlich[1]) etwa in der Mitte zwischen Spitze und Dikrotie in dem katakroten Schenkel ausgeprägt und korrespondiert genau mit dem 2. Schwingungskomplex im Phonokardiogramm der Herzspitze. Die dem 3. Ton entsprechenden Schwingungen setzen genau mit der deutlich ausgebildeten Dikrotie ein. Die Spitzenstoßkurve (Fig. 4) läßt eine kurze präsphygmische Erhebung erkennen, die in den Anfangsteil der Initialschwankung fällt, von einer ungefähren Dauer von 0,05″, etwa 0,03″ vor dem Fußpunkt der Initialzacke beginnend. Es folgt dann ein steiler Anstieg, indem sich die Zacken des 1. Tones finden; 0,14″ nach Beginn, 0,07″ nach Schluß der Initialschwankung fällt die Kurve steil ab. In diesem abfallenden Schenkel finden sich, genau dem 2. Tone des jetzt an der Basis aufgenommenen Phonokardiogramms entsprechend, eine Reihe starker Schwingungen, während deren Dauer die Kurve einen mehr wagrechten Verlauf zeigt, um dann wieder abzufallen. In dem letzten Teil findet sich der diastolische Ton angedeutet.

Das Hauptresultat der Untersuchung ist demnach das Auftreten eines ausgeprägten, gegen das Ende der Systole gelegenen Tones. Es erhebt sich zunächst die Frage, ob ein derartiger Rhythmus als Galopprhythmus oder lediglich als Spaltung des 1. Tones zu bezeichnen ist. Der deutsche Sprachgebrauch bezeichnet mit Galopp-

[1]) In der Reproduktion nicht zum Ausdruck gekommen.

rhythmus das durch Einschaltung eines 3. Tones in die Diastole entstandene Schallphänomen. Da auch in diesem Fall für das Ohr der Eindruck zweier völlig selbständiger Töne besteht, glauben wir ihn im Anschluß an Potain, Cuffer, Barbillion und Gerhartz als mesosystolischen bzw. prädiastolischen Galopprhythmus dem bekannten protodiastolischen und präsystolischen Typ gegenüberstellen zu können.

Gestatten nun die vorhandenen Daten, einen Schluß auf die Entstehung dieses Rhythmus zu ziehen? Die Theorien, die sich mit dem diastolischen Typ des Galopprhythmus beschäftigen, kommen nicht in Betracht, da es sich hierbei um ganz andere Vorgänge handelt.

Nur auf die von Pezzi aufgestellten Theorien werden wir zurückzukommen haben, obgleich die Prämisse Pezzis, die den 1. Ton an das Ende der Systole legt, nach allen Untersuchungen, die sich mit der Frage beschäftigt haben, ich nenne nur Gerhartz, Weber, Wirth, Kahn, und die wir in unserem eigenen Kurvenmaterial stets bestätigt gefunden haben, wohl nicht aufrechtzuerhalten ist.

Mit dem mesosystolischen Galopp hat sich bisher vor allem die französische Schule beschäftigt, insbesondere Potain, Cuffer, Barbillion und D'Espine. Eine eingehende Literaturbesprechung findet sich bei Pawinski. Nach Einführung der graphischen Methoden ist wohl eine Reihe gespaltener 1. Töne, so von Weiß-Joachim, Wyß u. a. beobachtet und registriert worden. Gerhartz erwähnt in seinem Buch mehrere Fälle mesosystolischer Töne bei Mitralinsuffizienz. Ein echter mesosystolischer Galopp ohne nachweisbaren Klappenfehler scheint dagegen noch nicht graphisch untersucht zu sein.

Die aufgestellten Theorien betrachten den systolischen Galopp als Abart des präsystolischen Typus: der erste Ton entspricht dem der Kontraktion des Vorhofes mit Füllung der Kammer und Stellung der Atrioventrikularklappen, der 2. einer verspäteten Ventrikelkontraktion (Obrastzow). Ferner wurde eine Dissoziation beider Kammern infolge einseitiger Ermüdung herangezogen, ein ungleichzeitiger Schluß der Atrioventrikularklappen (Weiß-Joachim), sukzessive Kammerkontraktionen (D'Espine), verlängerte Anspannungszeit eines Ventrikels (Pezzi) mit Rückstoßwirkung, Auftreten eines sonst nicht hörbaren Gefäßtones (Potain, Gerhartz).

Eine Entscheidung wird sich nur auf Grund der zeitlichen Verhältnisse treffen lassen und ich möchte diese nochmals kurz zusammenfassen.

An einem in geringem Grade vergrößerten, aber sonst keine wesentlichen Veränderungen zeigenden Herzen haben wir einen an normaler Stelle liegenden 1. systolischen Ton von normaler Dauer und einen normal liegenden diastolischen Ton. Eingeschaltet zwischen diese beiden normalen Töne findet sich ein dritter Ton, der von dem 1. Ton durch



eine 0,08″ lange Pause, nicht bloß eine Zäsur geschieden ist, und in das Ende der Austreibungsperiode fällt. Der Ton ist gleich gut hörbar über Basis und Spitze, ähnelt in seiner Klangfarbe dem 1. Ton und ist von einem lebhaften Schwirren begleitet. In der Spitzenstoßkurve ist die präsphygmische Erhebung frei von jeder Schallschwingung (eine Verspätung von Carotiskurve und Spitzenstoßkurve gegenüber dem Ekg. läßt sich nicht nachweisen).

Dieser Befund schließt zunächst die Deutung des Rhythmus als versteckten präsystolischen Rhythmus aus, da die Lage des 1. Tones in der Spitzenstoßkurve eine völlig normale ist.

Die Dissoziation der Kammerkontraktionen müßte ebenso wie sukzessive Kontraktionen des Herzmuskels im Sinne D'Espines mit Veränderungen im Elektrokardiogramm verbunden sein. Dieses zeigt jedoch, abgesehen von dem Fehlen der A-Zacke, vollkommen normale Konfiguration.

Ein ungleichzeitiger Schluß der Atrioventrikularklappen, an den man bei den kurzgespaltenen systolischen Tönen gedacht hat, müßte im vorliegenden Fall in einer außerordentlichen Verzögerung des Verschlusses des Tricuspidalostiums bestehen. Der 2. Ton, der diesem Vorgang entsprechen würde, liegt nach Spitzenstoß- und Carotiskurve am Ende der Austreibungsperiode, wo der Druck im l. Ventrikel den des l. Vorhofes weit übersteigt, das Mitralostium also sicher geschlossen ist. Eine derartige Verzögerung im rechten Herzen wäre nur denkbar bei einer enormen Stauung im r. Ventrikel und infolgedessen verlangsamter und verlängerter Vorhofssystole und entsprechend späterem Eintritt einer stark verkürzten Ventrikelsystole. Wir hätten also auch hier eine ganz unmögliche Dissoziation beider Herzhälften, ganz abgesehen davon, daß ein solcher Zustand mit der Aufrechterhaltung des Kreislaufs unvereinbar wäre.

Dieser letzte Punkt schließt auch eine verlängerte Anspannungszeit im rechten Ventrikel aus, die nur durch eine relative Schwäche des Ventrikels gegenüber dem wahrscheinlich erhöhten Pulmonalisdruck bedingt sein könnte. Die Zeitdifferenzen sind aber auch hierfür zu groß. Mit der verlängerten Anspannungszeit wäre eine außerordentliche Verkürzung der Austreibungszeit verbunden, da eine Verlängerung der Systolendauer nicht besteht. Es müßte also von einem an sich insuffizienten Ventrikel in der Zeiteinheit ein größeres Blutquantum gegen einen erhöhten Widerstand ausgetrieben werden, was auf die Dauer unmöglich wäre.

Störungen der Kammerkontraktionen sind denn auch für die Erklärung auszuschließen. Sie ist zu suchen in Vorgängen, die sich am Ende der Austreibungsperiode in den Gefäßen oder am Klappenapparat abspielen. Für primäre Störungen in der Stellung

und Spannung der Klappen besteht in diesem Zeitpunkt der Herzaktion kein Anlaß. Es bleiben nur plötzliche Zustandsänderungen in den Gefäßen, die imstande sein müssen, auch den Klappenapparat und die Herzmuskulatur zum Mitschwingen zu bringen. Gerhartz hat ähnliche Vorgänge im Auge, wenn er den mesosystolischen Ton als Pulmonalton erklärt, der durch das Einströmen des Blutes in die unter erhöhtem Druck stehende Pulmonalis entsteht. Für den vorliegenden Fall erscheint eine Hypothese Potains wahrscheinlicher. Er nimmt für die Erkrankungen, bei denen der mesosystolische Galopp hauptsächlich beobachtet wird (Typhus, Phthise, Bronchopneumonie), eine Herabsetzung der Gefäßtonus an, die eine Dehnung der Arterienwand bis zur Grenze ihrer Elastizität zuläßt. Im vorliegenden Fall haben wir es gleichfalls mit einer Phthise zu tun. Gleichzeitig haben wir ausgesprochene Zeichen von Arteriosklerose, die die Elastizität und damit die Dehnbarkelt des Gefäßrohres gleichfalls herabsetzt.

Bei der normalen Herzaktion wird durch die Zusammenziehung der Herzkammer das Blut in die Gefäße getrieben und dadurch einmal eine Fortbewegung der Blutsäule entsprechend dem Abfluß in der Peripherie, gleichzeitig auch eine Volumzunahme des Gefäßrohres durch Dehnung der Gefäßwand bedingt. Wird die Gefäßwandung bis an die Grenze der Elastizität gedehnt, so ist eine weitere Volumzunahme unmöglich. Dem Ausströmen des Blutes ist ein plötzliches Hindernis entgegengesetzt, das eine momentane Drucksteigerung in Gefäßrohr und Kammer, die im Kontraktionszustand gleichfalls keine Dehnungsfähigkeit besitzt, bewirkt. Hiermit sind alle Bedingungen, die Geigel für das Zustandekommen eines Herztones fordert, gegeben. Der Mechanismus entspricht im wesentlichen dem Vorgang, der zur Entstehung des 1. Tones führt, nur daß außer den Atrioventrikularklappen und dem Herzmuskel auch das Gefäßrohr an den Schwingungen beteiligt ist. Auf diese Weise erklärt sich am besten die dem 1. Ton entsprechende Klangfarbe, seine Lokalisation an Spitze und Basis, das gleichzeitige Auftreten des Tones in den Gefäßkurven. Das starke Schwirren an der Herzspitze und die Richtungsänderung der Spitzenstoßkurve sind auf den Rückstoß und die Erschwerung der Entleerung des Ventrikels zurückzuführen.

Literaturverzeichnis.

Einthoven, Pflügers Archiv **120**.
Geigel, Deutsches Archiv f. klin. Med. **100**.
— Münch. med. Wochenschr. 1906.
— Virchows Archiv **141**.



Joachim und Weiß, Zeitschr. f. klin. Med. **73**.
— — — Deutsches Archiv f. klin. Med. **98**.
Kahn, Pflügers Archiv **133**.
Müller, F., Münch. med. Wochenschr. 1906.
Pezzo, Zeitschr. f. klin. Med. **75**.
Pawinski, Zeitschr. f. klin. Med. **64**.
Wiesel, Deutsches Archiv f. klin. Med. **103**.
Wyß, Deutsches Archiv f. klin. Med. **103**.

Über das Verhalten des Menschen gegenüber ausgeglichenen Diphtherietoxin-Antitoxinmischungen.

Von

Dr. **Karl Kassowitz** und Privatdozent Dr. **B. Schick.**

(Aus der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien. [Vorstand: Prof. C. Frhr. v. Pirquet].)

(*Eingegangen am 12. November 1913.*)

Als wir daran gingen, die Frage der Diphtherieserumtherapie experimentell am Menschen zu studieren, kannten wir zwei Tatsachen, die uns als Grundlage dieser Versuche dienten.

1. Es gelingt beim Menschen durch intracutane Injektion von minimalen Dosen von Diphtherietoxin eine spezifische Hautreaktion zu erzielen (bei $^1/_{50}$ der letalen Dosis pro 250 g M.S., d. i. bei unserem Toxin[1]) 0,1 einer Verdünnung 1 : 500—1 : 1000).

2. Entstehen und Ablauf der Reaktion läßt sich durch Heilseruminjektion beeinflussen.

Eine weitere wichtige Frage war hierbei noch zu berücksichtigen, nämlich ob ein für das Meerschweinchen ausgeglichenes Gemisch auch für den Menschen unwirksam ist. Wir mußten also Parallel-Auswertungsversuche an Menschen und Meerschweinchen vornehmen[2]).

Die Versuchsanordnung war folgende: Das Diphtherietoxin (in Verdünnung von 1 : 500) wurde mit gleichen Mengen Antitoxinverdünnung mit steigendem Antitoxingehalt versetzt. Die Auswertung ergab beim Meerschweinchen folgendes Resultat. Sie erfolgte nach der Römerschen Methode:

I. Kontrollinjektion		
Diphtherietoxinlösung	1 : 1000	Nekrose
Abgestufte Verdünnungen eines antitoxischen Normalserums gemischt mit gleichen Mengen einer Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500.	a) 1 : 300	Nekrose
	b) 1 : 250	schwache Nekrose
	c) 1 : 200	Rötung, Infiltrat
	d) 1 : 150	,, ,, gering
	e) 1 : 100	θ
	f) 1 : 50	θ

[1]) Das Toxin wurde uns in liebenswürdiger Weise vom k. k. serotherap. Institut in Wien zur Verfügung gestellt.

[2]) Auf das Ergebnis unserer ersten Versuche wurde am Mikrobiologentag sowie auf der Naturforscherversammlung in Wien kurz hingewiesen.

Lösung I (Kontrolle) enthält 1 Teil Toxin in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit,

Lösung a enthält 1 Teil Toxin und 1,7 Teile des antitoxischen Normalserums in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit,

Lösung b enthält 1 Teil Toxin und 2 Teile des antitoxischen Normalserums in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit,

Lösung c enthält 1 Teil Toxin und 2,5 Teile des antitoxischen Normalserums in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit,

Lösung d enthält 1 Teil Toxin und 3,3 Teile des antitoxischen Normalserums in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit,

Lösung e enthält 1 Teil Toxin und 5,0 Teile des antitoxischen Normalserums in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit,

Lösung f enthält 1 Teil Toxin und 10,0 Teile des antitoxischen Normalserums in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit.

Wir injizierten 5 Kinder mit denselben Lösungen intracutan in die Haut des Rückens.

Tabelle I[1]).

Franz Botull	Nach 24h	48h	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Kontrolle 1 Teil Toxin in 1000 Verdünnungsflüssigkeit	20 × 18	20 × 20	20 × 20 bräunlich pigmentiert	20 × 20 bräunlich	hämorrh. verfärbt	Beide Stellen im Zentrum hämorrhagisch bräunlich schuppend, etwas weniger deutlich
a) 1 Toxin + 1,7 Antitoxin (in 1000)	14 × 11	16 × 12	16 × 14 braunrot	15 (20) braunrot, etwas hämorrh.	14 × 12 unscharf	
b) 1 Toxin + 2 AT (in 1000)	14 × 11	14 × 14	15	15 braunrot	12 unscharf	gelbliche, unscharfe Verfärbung
c) 1 Toxin + 2,5 AT (in 1000)	12 × 9	14 × 12	15 × 15 blaß	17 gelblich, viel blässer	14 kaum sichtbar, gelblich	12 undeutlich

[1]) Die Zahlen bedeuten den größten und kleinsten Durchmesser der Reaktion in mm, die Zeichen über resp. unter den Zahlen:

⌢ starkes, ~ schwaches, ·· undeutliches } Infiltrat

⌣ starke, ~ schwache, ·· undeutliche } Rötung

Tabelle I (Fortsetzung).

Franz Botuli	Nach 24h	48h	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
d) 1 Toxin + 3,3 AT (in 1000)	11×19	12×12 viel weniger infiltriert und blässer	15 viel blässer	12 eben noch sichtbar	Verfärbung	undeutlich
e) 1 Toxin + 5 AT f) 1 Toxin + 10 AT (in 1000)	0	0	0	θ	θ	θ

Es ergibt sich also vollkommene Übereinstimmung der Ausgleichswerte am Meerschweinchen und Menschen. Ganz analoge Resultate ergaben zwei weitere Auswertungsversuche am gleichen Tage.

Tabelle II.

Anna N.	24h	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Kontrolle	14×12	14×12	14×8	8(14)	8×7 gelblich	8×5 gelblich
a) 1 Toxin + 1,7 Teile Antitoxin (in 1000)	2(7)	10×7	15×8	14	11×19 blaßgelb	8×6
b) 1 Toxin + 2 AT in (1000)		8×7	10×8	12	11×19 blasser als a	8×6
c) 1 Toxin + 2,5 AT in (1000)		8×7	8×8	15	12 blasser als b	6 undeutlich
d) 1 Toxin + 3,3 AT in (1000)		5×5	Knötchen	fast 0	Verfärbung kaum sichtbar	fast 0
e) 1 Toxin + 5 AT (in 1000)		fast 0	geröteter Stichkanal	θ	θ	θ
f) 1 Toxin + 10 AT (in 1000)		θ	geröteter Stichkanal	θ	θ	θ

Tabelle III.

Robert Zw.	24h	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Kontrolle 1 Teil Toxin in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit	11 × 10	17 × 15	15 × 15	10 (18) Zentrum borkig, dunkelrot	12 rauh, pigmentiert, schuppend	12 braunrot
a) 1 Teil Toxin + 1,7 Teile Antitoxin (in 1000)	7	14 × 14	8	12 gelblich, fast nicht erhaben	12 weniger rauh, lichter	12 gelblich
b) 1 Toxin + 2 AT (in 1000)	12 × 10 undeutlich	14 × 10	10	10 gelblich	12 blaß	12 blaß, gelblich
c) 1 Toxin + 2,5 AT (in 1000)	10 × 8	16 × 12	10	12 blässer	12 blässer als b	12 blässer als b
d) 1 Toxin + 3,3 AT (in 1000)	0	7 × 7	8	kaum sichtbare Verfärbg.	Verfärbung	θ
e) 1 Toxin + 5 AT (in 1000)	θ	θ	θ	θ	θ	θ
f) 1 Toxin + 10 AT (in 1000)	θ	θ	θ	θ	θ	θ

Gut zu beobachten sind die Feinheiten der Modifikation der Hautreaktion unter dem Einfluß geringer Mengen von Antitoxin, die die Intensität der Giftwirkung wohl abzuschwächen, aber nicht aufzuheben vermögen. Nicht nur die Größe der Reaktion bleibt mit steigendem Antitoxinzusatz zurück, sondern alle anderen Charaktere der Hautentzündung werden in günstigem Sinne beeinflußt. Das Infiltrat und die Rötung fallen immer weniger intensiv aus.

Die Pigmentierung nach Ablauf der Reaktion wird unscheinbarer und bleibt endlich aus, womit die Heilung der Hautveränderung rascher erreicht ist. Es wäre eine dankbare Aufgabe, den Ablauf von unter geringer Antitoxinmenge stehenden Toxinwirkungen mit dem Ablauf stärker beeinflußter Reaktionen histologisch zu vergleichen. Es be-



steht hier die Möglichkeit, Heilungsvorgänge experimentell quantitativ abzustufen und histologisch zu studieren.

Ein neuerlicher Parallelauswertungsversuch, am 14. X. und 17. XI. 1913 an 10 Kindern im Alter von 4—12 Jahren vorgenommen, ergab bei 8 Kindern folgendes Resultat.

Antitoxinstammlösung (Höchst) 1 : 500, davon werden

1. 0,001
2. 0,005
3. 0,01
4. 0,05

} mit 1 ccm unserer Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500 versetzt

Beim Meerschweinchen finden wir 3. und 4. vollkommen ausgeglichen, an der 2. Stelle eine fragliche schwach positive Reaktion. An der ersten Stelle deutliche Nekrosenbildung. Bei den 8 Kindern ergeben sich folgende Werte:

Grete Lampel	Leopold Heindl	Grete B.	Rudolf R.	Marie K.	Josefine Weinhart	Johann Id.	Ida R.
1. 20	15	10	17	10	8	11	20
2. θ	8	θ	6	θ	4	4	3
3. θ	5 ganz undeutlich	θ	θ	θ	θ	θ	3 fast 0
4. θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ

Die Versuche zeigen neuerlich so gut wie vollkommene Übereinstimmung des Auswertungsresultates bei Meerschwein und Mensch.

Schon bei unserer ersten Versuchsreihe fanden sich 2 Kinder, bei denen es uns nicht gelang, eine Parallelität zwischen Ausfall der Auswertung bei Mensch und Meerschwein nachzuweisen.

Fälle der ersten Versuchsreihe: (Methode siehe oben).

Zur Injektion der 2 Kinder wurde dieselbe Lösung benutzt, wie bei den übereinstimmenden Fällen.

Tabelle IV.

Franz Köhler	24h	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Kontrolle 1 Teil Toxin in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit	10	15	15 bräunlich	15	15 schüppend	15 gelblich



Tabelle IV (Fortsetzung).

Franz Köhler	24h	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
a) 1 Teil Toxin + 1,7 Teile Antitoxin (in 1000)	9	12	15	15	15 bräunlich-gelb schuppend	15 schwächer gefärbt
b) 1 Toxin + 2 AT (in 1000)	6	10	12	12	15 weniger schuppend	15 unscharf
c) 1 Toxin + 2,5 AT (in 1000)	5	8	10	10	10 blaßgelblich	10 unscharf
d) 1 Toxin + 3,3 AT (in 1000)	5	10	10	10	10 unscharf	10 unscharf
e) 1 Toxin + 5 AT (in 1000)	7	10	10	10	10 unscharf	10 unscharf
f) 1 Toxin + 10 AT (in 1000)	4	5 Knötchen	8	8 viel weniger infiltriert	7 unscharf	5 unscharf

Tabelle V.

Josef Přinek	24h	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Kontrolle 1 Teil Toxin in 1000 Teilen Verdünnungsflüssigkeit	22 × 15	30 × 20 sehr stark erhaben	20 × 15	20 × 15	20 × 14 bräunlich Zentrum hämorrhagisch	20 braunes hämorrh. Zentrum
a) 1 Teil Toxin + 1,7 Teile Antitoxin (in 1000)	18 × 12	25 × 12	15 × 12	16 (20)	17 × 10 bräunlich	16 × 10
b) 1 Toxin + 2 AT (in 1000)	15 × 12	16 × 11	14 × 12	18 × 10	15 × 10 bräunlich	15 × 10
c) 1 Toxin + 2,5 AT (in 1000)	15 × 10	12 × 9	12 × 8	16 × 12	12 × 7 bräunlich	12 × 7 gelblich

Tabelle V (Fortsetzung).

Josef Přinek	24h	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
d) 1 Toxin + 3,3 AT. (in 1000)	20 × 7	16 × 7	20 × 6	24 × 10 gelblich	20 × 6	20 × 6 gelblich
e) 1 Toxin + 5 AT (in 1000)	11 × 7 etwas blässer	10 × 7	10	10	10	10 gelblich
f) 1 Toxin + 10 AT (in 1000)	12[1])	10 × 7 ganz flach und blaßrot	6 × 6 sehr blaß	10 gelblich	10	8 gelblich

Der Ausfall des Auswertungsversuches beim Menschen stimmt also in diesen Fällen nicht mit dem beim Meerschwein überein[2]). Wohl zeigen auch hier die Reaktionen eine Abnahme in der Intensität der Entzündungserscheinungen. Schon die erste Stelle zeigt eine Spur Beeinflussung, indem der zentrale Herd der Entzündung nicht mehr hämorrhagisch wird. Die Intensitätsabnahme aller Entzündungserscheinungen wird mit steigendem Antitoxinzusatz etwas deutlicher, aber es gelang nicht, das Entstehen entzündlicher Veränderungen an der Injektionsstelle zu verhindern.

Es mußte in den Toxin-Antitoxinmischungen noch eine entzündungserregende Substanz enthalten gewesen sein, deren Ausgleich durch Antitoxinüberschuß nicht erreicht werden konnte. Diese entzündungserregende Substanz mußte nur bei bestimmten Individuen wirksam sein, denn die mit derselben Flüssigkeit injizierten anderen Kinder zeigten an den entsprechenden Stellen keinerlei Reaktion. Injektion von Toxin-Antitoxinmischungen mit noch größerem Antitoxinzusatz führten zu keiner Verbesserung der Heilwirkung, Kontrollinjektion mit Bouillon und Pferdeserum wurden in diesen Fällen reaktionslos vertragen, so daß wir zur Auffassung gelangen mußten, daß eine in der Diphtherietoxinlösung vorhandene Substanz bei gewissen Individuen trotz Antitoxinzusatz zur Wirksamkeit gelangt. Es war die Möglichkeit vorhanden, daß diese Substanz das Diphtherietoxin selbst ist, das bei gewissen Individuen aus seiner Verbindung mit dem Antitoxin losgerissen, seine Wirkung ausüben könnte. (Sprengung der Toxin-Antitoxinverbindung im Gewebe.) Das Vorkommen

[1]) Die Stellen a—f alle sehr deutlich, wenn auch die Größenabnahme unverkennbar und die letzte Stelle (f) viel weniger Infiltrat zeigt.

[2]) Ähnlich verlief der 9. und 10. unserer Versuchsreihe.

dieses Phänomens ist experimentell nachgewiesen. Der zweite Gedanke war, daß die im ausgeglichenen Toxin-Antitoxingemisch wirksame Substanz wohl nur in der Diphtherietoxinlösung enthalten ist, aber entweder nichts mit dem eigentlichen Diphtherietoxin zu tun hat, oder wenigstens nicht mit derjenigen toxischen Gruppe im Molekül, die durch Antitoxin abgesättigt wird.

Gewisse Unstimmigkeiten zwischen Tier- und Menschenexperiment in Bezug auf die Wirkung ausgeglichener Toxin-Antitoxinmischungen hatte der eine von uns (Schick) schon gelegentlich des Studiums der Diphtherie-Cutanreaktion beobachtet.

Sorgo hat ähnliche Beobachtungen bei Diphtherie- und Dysenterietoxin veröffentlicht. Bessau hat uns (mündlich) 1912 mitgeteilt, daß er entzündliche Hautreaktionen auf ausgeglichene Diphtherietoxin-Antitoxingemische erhalten habe.

Busacchi, Kassowitz und Schick haben dieselbe Unstimmigkeit bei einzelnen Heilversuchen mit Diphtherieserum beim Menschen gesehen. v. Groër und Kassowitz haben bei ihren Untersuchungen über das Verhalten des Diphtherieschutzkörpers bei Mutter und Kind zahlreiche einschlägige Beobachtungen gemacht. Sie haben gezeigt, daß Erwachsene, namentlich Frauen im geschlechtsreifen Alter, viel häufiger diese Unstimmigkeit zeigen als Kinder. Hierher gehören auch die Befunde von Behrings, die er gelegentlich bei Injektion seines Vaccines erhob und die eine lange bekannte Analogie im Tierexperiment besitzen. v. Behring und Kitashima, Kretz u. a. haben nachgewiesen, daß hoch immunisierte Tiere eine histogene Überempfindlichkeit gegen Diphtherietoxin besitzen, und daß sie selbst bei hohem Antitoxingehalt des Blutserums zugrunde gehen können.

Welche der erwähnten Möglichkeiten tatsächlich in Frage kommt, haben v. Groër und Kassowitz zu entscheiden versucht. Sie konnten in ähnlicher Weise, wie das schon Sorgo gezeigt, nachweisen, daß zum mindesten ein Teil derjenigen Individuen, welche auf ausgeglichene Diphtherietoxin-Antitoxingemische mit Entzündungserscheinungen antworten, auch auf gekochte Diphtherietoxinlösung (mit etwas geringerer Intensität) reagiert, so daß für es diese Fälle feststeht, daß die an der Injektionsstelle der Lösung entstandene Reaktion nichts mit der Diphtherietoxinwirkung sensu strictiori zu tun hat, denn das Diphtherietoxin wird durch Kochen zerstört. Welche Substanzen (vielleicht proteinartiger Natur) diese Wirkung haben, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen von v. Groër und Kassowitz an der Klinik. Bei einem anderen Teil der Fälle kann die Sprengung der Toxin-Antitoxinverbindung als Ursache angenommen werden. Bei einzelnen Individuen beruht das Entstehen entzündlicher Veränderungen auf Allergie gegen das im Toxin-Antitoxingemisch vorhandene Pferdeserum.



Schlußsätze.

Bei Parallelauswertung des Diphtherieantitoxins beim Menschen und Meerschwein ergibt sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vollkommene Übereinstimmung. Die Ehrlichsche Antitoxinauswertung hat daher auch für den Menschen Gültigkeit.

In einzelnen Fällen (bei größeren Kindern und bei Erwachsenen, namentlich Frauen) ergeben sich Unstimmigkeiten im Auswertungsversuche, die in der Mehrzahl der Fälle auf eine Überempfindlichkeit gegen eine in der Diphtherietoxinlösung vorhandene (proteinartige?) Substanz zurückzuführen sind; ein Teil der entzündlichen Reaktionen beruht auf Sprengung des Toxin-Antitoxingemisches, ein ganz geringer Anteil der Fälle auf Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum als solches.

Literaturverzeichnis.

v. Behring, Einführung in die Lehre der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Verlag Hirschwald. Berlin 1912.

Busacchi, Kassowitz und Schick, Experimentelle Serumtherapie beim Menschen. 85. Versammlung Deutscher Naturf. u. Ärzte. Wien 1913.

v. Groër und Kassowitz, Über das Verhalten des Diphtherieschutzkörpers bei Mutter und Neugebornen. Ebenda.

Schick, B., Über Diphtheriecutanreaktion. 80. Versammlung Deutscher Naturf. u. Ärzte. Köln 1908.

— Spezifische Therapie der Diphtherie. Referat am 7. Mikrobiologentag. Berlin 1913.

Sorgo, I., Die Toxinempfindlichkeit der Haut des tuberkulös infizierten Menschen. Deutsche med. Wochenschrift 1911, S. 1015.



Beiträge zur Klinik der Albumosurie. (Renale Albumosurie.)

Von

Dr. **Leo Pollak.**

(Aus der I. medizin. Abteilung des k. k. Krankenhauses Wieden in Wien [Vorstand: Prof. Dr. Maximilian Sternberg].)

(*Eingegangen am 8. November 1913.*)

I. Einleitung.

Das Material über die Ausscheidung von Albumosen im Harn bei verschiedenen Krankheiten ist im Laufe der letzten Dezennien recht beträchtlich geworden. Eine Sichtung und Gruppierung desselben begegnet der schon wiederholt von den auf diesem Gebiete arbeitenden Autoren hervorgehobenen Schwierigkeit, daß die von den einzelnen Untersuchern angewendeten Methoden der Albumosenbestimmung ungleichwertig sind und aus diesem Grunde namentlich die älteren Angaben unsicher erscheinen. Die Fehlerquellen, die den einzelnen im Gebrauch befindlichen Methoden zum Vorwurf gemacht werden, sind hauptsächlich die folgenden:

Die Biuretreaktion ist nicht durch Albumosen bedingt, sondern:

1. durch Urobilin (Salkowski),

2. durch ungenügende Entfernung des auch in eiweißfreien und normalen Harnen vorhandenen, durch Essigsäure fällbaren Mörnerschen Harneiweißes (mucinartige Substanz, Harnmucoid, Nucleoalbumin usw.).

3. in eiweißhaltigen Harnen durch der Koagulation entgangenes Eiweiß resp. aus diesem gebildetes Acidalbumin,

4. in bluthaltigen Harnen durch einen der Koagulation entgangenen Anteil der schwer koagulierbaren Eiweißkomponente des Hämoglobins, des Globins.

Schließlich ist bei manchen Methoden die Gefahr der sekundären Abspaltung von Albumosen aus dem Harneiweiß während der Koagulation nicht genügend berücksichtigt.

Weitere Fehlerquellen, die nicht der Methodik des Albumosennachweises als solcher zur Last gelegt werden können, sind dann Beimengung von Albumosen oder albumosenähnlichen Körpern zum Harn jenseits des Nierenfilters, wie z. B. durch Vermischung mit Prostatasekret, Sperma, Eiter aus den unteren Harnwegen, Produkten des Gewebs-



zerfalls in der Blase usw. (Albumosuria spuria nach Senator[2]). Ferner die Bildung von Albumosen bei längerem Stehen eiweißhaltiger Harne durch Abspaltung aus dem Harneiweiß, sei es durch Harnfermente, sei es durch Bakterien.

Von den gegenwärtig in Anwendung stehenden und von den meisten neueren Untersuchern über dieses Thema gebrauchten Methoden des Albumosennachweises werden den obengenannten Fehlerquellen vornehmlich die folgenden vier gerecht:

Die Methode von Aldor-Salkowski[3]) (Enteiweißung nach Finigan[4]); die Methode von Devoto in der Modifikation von Bang[5]); die Methode von Morawitz und Dietschy[6]); die Methode von O. Freund[7]).

Während bei diesen Methoden die Gefahr einer Täuschung durch Urobilin oder sekundäre Bildung von Albumosen bei der Koagulation vermieden ist, ist die Möglichkeit geringer Albumosenverluste bei keiner derselben ausgeschlossen. Bei der Methode von Morawitz und Dietschy wird dies von den Autoren selbst zugegeben, der Fehler jedoch durch Verwendung großer Harnmengen und Einengen bei niederer Temperatur zum Teil wettgemacht. Freilich verliert die Methode dadurch für den klinischen Betrieb wesentlich an Brauchbarkeit.

Die bunte Reihe von Krankheitsbildern, bei denen mittelst alter und neuer Methoden Albumosen im Harn gefunden wurden, haben bereits verschiedene Autoren nach übersichtlichen Gesichtspunkten zu ordnen gesucht. Maixner[8]) unterschied eine pyogene, eine hämatogene und eine enterogene Form. Bouchard[9]) stellt 4 Gruppen auf: eine entzündliche, eine hämatogene, eine hepatogene und eine gastrointestinale Form. Senator[2]) wieder schlägt folgende Einteilung vor: 1. Enterogene oder alimentäre Form (durch Läsion des Magen-Darmtraktus). 2. Hämatogene (histiogene) Albumosurie durch Zellzerfall verursacht a) bei fieberhaften Erkrankungen, b) bei Infektionen und Intoxikationen mit und ohne Fieber, c) im Puerperium (Rückbildung des Uterus). 3. Psychosenalbumosurie. 4. Nephrogene Albumosurie. v. Aldor[3]) schließlich hält nur eine histogene und febrile Form der Albumosurie für erwiesen, beide als Zeichen des toxischen Eiweißzerfalles.

Geht man das vorliegende Material kritisch durch und berücksichtigt nur die Angaben derjenigen Autoren, welche mit einer der oben als zuverlässig bezeichneten Methoden gearbeitet haben, so kommt man zu dem Ergebnis, daß nur für wenige pathologische Prozesse der Befund von Albumosen im Urin unbestritten und halbwegs konstant ist.

Wenn im folgenden nur die mit neueren Methoden erhobenen Befunde verwertet werden, so soll damit keineswegs gesagt sein, daß die älteren Angaben durchwegs kein Vertrauen verdienen. Wir sind im Gegenteil der Ansicht, daß die Fehlerquellen mancher der älteren



Methoden, z. B. der Hofmeisterschen, durchaus nicht so groß sind, wie dies von manchen Autoren hingestellt wurde. Die großen Verdienste, die sich Hofmeister[10]), Maixner[8]), Jaksch[11]), Pacanowski[12]), Robitschek[13]), Stadelmann[14]), Krehl und Matthes[15]), Chvostek[16]) u. a. um den Ausbau der Lehre von der Albumosurie erworben haben, sollen dadurch nicht geschmälert werden, zumal ein großer Teil der von ihnen erhobenen Befunde mit verbesserter Methodik bestätigt werden konnte. Es lag uns lediglich daran, nur diejenigen Beobachtungen zusammenzustellen, die dem heutigen Stande der Methodik Rechnung tragen und daher jeder Kritik standhalten. Die Zahl der uns bekannt gewordenen, hier in Frage kommenden Arbeiten ist gegenüber der reichhaltigen älteren Albumosenliteratur relativ gering. Die tatsächlichen Erfahrungen über Albumosurie sind wahrscheinlich viel größer und eben nur zum kleinen Teil publiziert. Naturgemäß zeigt daher die folgende Darstellung viele Lücken.

1. Gruppe. Die histogene Albumosurie. Mit einiger Konstanz wird das Symptom der Albumosurie eigentlich nur bei der Pneumonie gefunden. Sehen wir von älteren Angaben [Maixner, Brieger[17]) usw.] ab, so finden wir bei Morawitz und Dietschy 15 positive gegenüber 4 negativen Fällen. Ito[18]) konstatierte unter 8 Fällen von Pneumonie 6 mal Albumosurie. Zack[19]) findet bei Pneumonie fast stets Albumosen, vorwiegend Deuteroalbumosen, im Harn. Der von Lenobel[20]) beschriebene, den primären Albumosen zugezählte Kochsalzkörper kann nach Zack auch fehlen. Der Ursprung der pneumonischen Albumosurie ist heute durch die Untersuchungen von Müller[21]) und Simon[22]) aufgeklärt. Die beim Abbau des pneumonischen Infiltrates gebildeten Albumosen werden ebenso wie andere, niedrigere Spaltprodukte des Eiweißes (Mono- und Diaminosäuren) durch den Harn ausgeschwemmt. Das Fieber als solches hat hiermit nichts zu tun, da die Albumosen häufig erst nach der Krise erscheinen.

Der Zusammenhang zwischen Fieber und Albumosurie ist überhaupt einer der meistumstrittenen Punkte des ganzen Gebietes gewesen. Die Angaben von Krehl und Matthes über das nahezu regelmäßige Auftreten von Albumosen im Fieber (90%) sowie über den Parallelismus zwischen Fieberhöhe und Albumosenausscheidung haben späteren Nachprüfungen nicht völlig standgehalten. Die Frage ist durch Morawitz und Dietschy überzeugend in dem Sinne entschieden worden, daß Albumosurie im Fieber zwar häufig, aber durchaus nicht konstant vorkommt. Sie ist jedoch nicht durch die Temperaturerhöhung als solche bedingt, sondern durch den pathologischen Gewebszerfall (mit oder ohne Eiterung), der bestimmten fieberhaften Infektionskrankheiten eigentümlich ist. Schon früher hatte Martin[23]) im Tierversuche gezeigt, daß eine nicht infektiöse Hyperthermie, wie man sie durch Erhitzen oder



Wärmestich hervorrufen kann, keine Ausscheidung von Albumosen zur Folge hat. Durch Gewebszerfall sind also die eben erwähnten positiven Befunde bei Pneumonie zu erklären, so auch die Albumosurien bei Eiterungsprozessen (pyogene Form) wie bei Empyem, Gangräna pulmonum, Pyelonephritis usw., die auch durch neuere methodisch unanfechtbare Untersuchungen erhärtet wurden (Ito, Morawitz und Dietschy). Hierher gehören ferner die zahlreichen positiven Angaben bei Lungentuberkulose, speziell bei den ulcerösen Prozessen, die in neuerer Zeit außer von Morawitz und Dietschy und Ito auch von Deist[24]) bestätigt wurden. Von den anscheinend sehr unregelmäßigen Albumosenbefunden bei Typhus abdominalis steht es noch nicht fest, ob sie zur histogenen oder enterogenen Gruppe zu rechnen sind.

Ob freilich alle Fälle febriler Albumosurie ihre Erklärung in anatomisch nachweisbarem Gewebszerfall finden, ist fraglich. Für Prozesse wie Erysipel, Skarlatina z. B. ist diese Deutung nicht ohne weiteres anwendbar. Hier wird man möglicherweise doch auf die alte Annahme vom toxischem, durch die Infektion qualitativ oder quantitativ verändertem Eiweißzerfall zurückgreifen müssen. (Auch der gesteigerte Eiweißabbau im Hunger soll nach Lussana und Arslan[25]) zu Albumosurie führen, eine Angabe, die freilich von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnte.) Vielleicht kann man in manchen Fällen die proteolytische Tätigkeit der Bakterien selbst zur Erklärung heranziehen. Auch die Beziehungen zwischen Infektionsprozessen und anaphylaktischen Phänomenen, bei denen ein abnormer Eiweißabbau wahrscheinlich eine große Rolle spielt, müssen hier berücksichtigt werden.

Weniger regelmäßig und auch weniger eindeutig in der Auffassung ist die Ausscheidung von Albumosen bei malignen Tumoren. Bei den Carcinomen des Verdauungstraktes scheint sie häufig zu sein. Ury und Lilienthal[26]) fanden sie hier in zwei Drittel der Fälle. Auch bei v. Aldor sind 4 positive Fälle verzeichnet. Beide Autoren verwerfen die Theorie Maixners von der alimentären Natur dieser Form von Albumosurie (Aufnahme unveränderter Albumosen in das Blut durch die exulcerierte Magen- und Darmschleimhaut) und reihen sie zur histogenen Gruppe. Ausschlaggebend für diese letztere Auffassung wäre der häufige Befund von Albumosen bei nicht im Intestinaltrakt lokalisierten Carcinomen. Leider stehen gerade hier den älteren Angaben von Pacanowski und Robitschek über Albumosurie bei Carcinoma oesophagi, uteri, recti, renis, aus neuerer Zeit nur wenige einwandfrei erhobene Befunde gegenüber. Ein Fall von Carcinoma peritonei (ohne nähere klinische Daten) mit positivem Albumosenbefund ist bei v. Aldor erwähnt; negative Fälle finden sich bei Morawitz und Leick[27]).

Ein relativ häufiger Befund scheint ferner die puerperale Albumo-



surie zu sein, die durch die Abbauvorgänge bei der Rückbildung des puerperalen Uterus ihre zwanglose Erklärung findet. Ito fand sie bei 8 von 13 untersuchten Fällen in der Zeit von 1. bis 10. Tage nach der Geburt, wodurch die älteren Angaben Fischels[28]) ihre Bestätigung finden. Über eine Untergruppe der histogenen Albumosurie, die sog. hämatogene Form (Albumosurie bei Leukämie, perniciöser Anämie, Skorbut, Purpura hämorrhagica, traumatischen Blutergüssen usw.) liegen Angaben in der älteren Literatur vor, die einander zum Teil widersprechen. Beobachtungen aus neuerer Zeit sind spärlich. R. Schmidt[29]) erwähnt 2 Fälle von perniciöser Anämie, bei denen er Spuren von Pepton im Harn fand. Bei myelogener Leukämie wies Erben[30]) ein proteolytisches Ferment im Blute nach, das aus den neutrophilen Zellen stammt. Im frischen Blut fand er nur zweifelhafte Spuren von unkoagulablem Eiweiß, im Harn keine Albumosen.

Ganz unsicher sind die Angaben über Albumosurie bei Geisteskrankheiten verschiedener Art, speziell bei Delirium acutum und progressiver Paralyse [Köppen[31]), Meyer und Meine[32])]. Köppens Methodik ist unzulänglich und auch den Beobachtungen von Meyer und Meine, die mit der Methode Hofmeisters arbeiteten, wird man skeptisch gegenüberstehen, wenn man liest, daß sie bei gesunden Personen ebenfalls Pepton im Harn fanden. Sollten spätere Untersucher diese Befunde bestätigen, müßte man zur Erklärung neben Infektion und Inanition auch Abbauvorgänge eiweißhaltiger Bestandteile des Zentralnervensystems heranziehen.

Überblicken wir das in dieser Gruppe zusammengestellte Material, so läßt sich zusammenfassend folgendes sagen: Die Ausscheidung von Albumosen im Harn ist nur bei Pneumonie ein regelmäßiges Vorkommnis. Häufig ist sie bei Tuberkulose im kavernösen Stadium, anscheinend auch bei Eiterungsprozessen. Bei fieberhaften Infektionskrankheiten verschiedener Art werden Albumosen bald gefunden, bald vermißt. In einem großen Prozentsatz der Fälle findet sich Albumosurie ferner bei Carcinomen des Verdauungstraktes. Inwieweit dieselben zu dieser oder der folgenden Gruppe gehören, soll weiter unten noch besprochen werden. Bei Carcinomen anderer Lokalisation muß die Frage des Vorkommens von Albumosurie offen gelassen werden. Ebenso bei Erkrankungen des Blutes, Resorption von Blutergüssen und Geisteskrankheiten. Hier ist einwandfreies Material noch beizubringen. Ätiologisch gemeinsam ist dieser Gruppe ein gesteigerter Eiweißabbau, der grob anatomisch als Gewebszerfall, Exulceration oder Eiterung nachweisbar sein kann, es aber nicht muß, wie gewisse fieberhafte Infektionskrankheiten zeigen. Zweckmäßiger als die Bezeichnung Albumosurie durch Gewebszerfall oder histogene Albumosurie scheint mir daher die Zusammenfassung dieser Fälle als Albumosurien durch (gesteigerten) parente-



ralen Eiweißabbau, der ja auch den letzterwähnten Infektionskrankheiten zukommt. Daß der Abbau parenteral einverleibten Eiweißes tatsächlich zu Albumosurie führt, haben Friedemann und Issac[33]) gezeigt, die nach Injektion von Eiereiweiß Albumosen im Harn auftreten sahen. Auch Cattaneo[34]) fand bei Kindern nach Injektion von Diphtherieserum stets Albumosen im Harn. Doch ist seine Methode nicht einwandfrei.

Die 2. Gruppe, die enterogene (oder alimentäre) Albumosurie, hat bisher keine allgemeine Anerkennung gefunden. Maixner hat als erster auf Grund seiner Befunde von Albumosurie bei Carcinoma ventriculi und Typhus abdominalis für diese Gruppe eine Sonderstellung beansprucht. Er begründet seine Anschauung in folgender Weise: „Wenn das Schleimhautgewebe des Magens (oder Darmes, Ref.) zerstört oder krankhaft verändert und so seiner assimilatorischen Eigenschaften beraubt ist, so ist die Möglichkeit gegeben, daß ein Teil des resorbierten Peptons der assimilierenden Wirkung der Schleimhaut entgeht, indem er durch die erkrankte, nicht funktionierende Schleimhautstelle unverändert ins Blut diffundiert. Das ins Blut gelangte Pepton muß dann demselben Schicksale verfallen, welches es nach der Injektion in die Gefäße erfährt, es kommt durch die Nieren zur Ausscheidung, und wenn seine Menge irgendeine beträchtliche war, so muß es im Harn nachweisbar sein. Pacanowski und nach ihm andere haben diese Ansicht bekämpft. Nach diesen Autoren ist die Albumosurie bei Carcinoma intestini die Folge des Gewebzerfalls in der verjauchenden Geschwulst, was durch die Ausscheidung von Albumosen bei Carcinomen anderer Lokalisation als im Darm bewiesen werde. Wir haben oben gesehen, daß für die letztere Behauptung überzeugende Beweise noch zu erbringen sind. Sehr für die Maixnersche Auffassung spricht das gelegentliche Vorkommen von Albumosen bei Ulcus ventriculi (Ito, Uri und Lilienthal), da der Gewebszerfall bei diesem kaum bedeutend genug sein dürfte, um die Ausscheidung von Albumosen erklären zu können. Auch Maixner hatte bereits bei seinen Carcinomfällen beobachtet, daß die Art der Neubildung und ihre Ausbreitung von keinem ausschlaggebenden Einfluß auf die Stärke der Albumosurie sind. Entscheidend in dieser Beziehung jedoch scheinen uns die Versuche von Chvostek und Stromayr[16]) zu sein, aus welchen hervorgeht, daß Verfütterung von 40—60 g Albumosen bei Patienten mit tuberkulösen Geschwüren des Darmkanals Albumosurie auslöst. Gesunde oder anderweitig erkrankte Personen scheiden unter gleichen Bedingungen keine Albumosen aus. Die Beweiskraft dieser Versuche ist besonders von v. Aldor bestritten worden. Zunächst wegen der von Chvostek und Stromayr verwendeten Methode von Devoto, bei der die Gefahr nachträglicher Abspaltung von Albumosen aus Eiweiß besteht, sowie Täuschung durch nicht entferntes



Urobilin möglich ist. Weiter, weil bei den Fällen der Wiener Autoren gleichzeitig Fieber oder kavernöse Lungenphthise bestand, Prozesse, welche an sich Albumosurie bedingen können. Beides ist zugegeben, wenn auch die Unsicherheit der Devotoschen Methode unserer Ansicht nach nicht so groß ist, wie es von den Autoren dargestellt wird. Aber diese Einwände sind durch die Versuchsanordnung widerlegt, da der Urin ja vor und nach der Albumosenfütterung mit der gleichen Methodik untersucht und stets albumosenfrei gefunden wurde. Überdies handelte es sich um eiweißfreie Harne. Das negative Resultat, das v. Aldor nach Verfütterung von 30 g Somatose in einem Fall von Dysenterie erhielt, ist um so weniger beweisend, als bei Dickdarmerkrankungen die Bedingungen für Resorption unveränderter Albumose sicherlich viel ungünstiger liegen als bei Magen- oder Dünndarmgeschwüren. Über eine andere Täuschungsmöglichkeit bei den Versuchen von Chvostek und Stromayr vergleiche den letzten Abschnitt. Wir glauben daher an einer besonderen Gruppe enterogener Albumosurien festhalten zu sollen.

3. Hepatogene Albumosurie. Pacanowski sowie Bouchard sind für die Absonderung dieser Gruppe von den übrigen eingetreten. Ersterer fand mit Hofmeisters Methode bei 3 Fällen von Carcinoma hepatis Albumosen, bei 5 Fällen von Icterus catarrhalis 3 mal, unter 2 Fällen hypertrophischer Lebercirrhose 1 mal, vermißte sie bei Cholelithiasis in 3 Fällen. Bouchard konnte bei 76 fieberfreien Kranken mit Leberschwellung, bei denen andere Ursachen für Albumosurie nicht gegeben waren, Albumosen im Harn nachweisen (Peptonurie hepatique). Über Bouchards Methode finden wir keine Angaben, möchten jedoch nach dem Zeitpunkt der Publikation (1886) vermuten, daß einige der später bekannt gewordenen Kautelen des Albumosennachweises noch keine Berücksichtigung gefunden haben. Insbesondere ist bei Leberaffektionen an Täuschung durch vermehrten Urobilingehalt des Harns zu denken (daher auch Pacanowskis Befunde nicht einwandfrei). Die Sonderstellung dieser Gruppe begründet Pacanowski mit physiologischen Erwägungen. Da die Leber, meint er, beim Abbau des Peptons jedenfalls eine wichtige Rolle spielt, ist es denkbar, daß bei Funktionsstörungen dieses Organs Pepton nicht weiter verarbeitet werden kann, daher wenigstens zum Teile die Leber unverändert passiert und durch die Nieren eliminiert wird. Außer den Angaben Bouchards und Pacanowskis finden wir Berichte über Albumosurie bei Leberkrankheiten vorwiegend in der älteren Literatur, deren Verwertbarkeit daher zweifelhaft ist. Daß bei akuter gelber Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung Albumosen neben anderen Eiweißspaltprodukten im Harn erscheinen, was seit Schulzen und Riess[35]) von zahlreichen anderen Forschern behauptet wurde, klingt sehr plausibel. Zweifellos ist jedoch diese Albumosurie durch den rapiden Zerfall des Leber-



gewebes zu erklären und daher nur ein Spezialfall der ersten Gruppe. Bei Ikterus febrilis lauten die Angaben meist negativ, bei Cirrhose liegen aus älterer und neuerer Zeit neben negativen auch einige positive Befunde vor. So bei Leick zwei mit verläßlicher Methode untersuchte positive Fälle. Wir kommen auf diese Gruppe im 4. Abschnitt noch zurück.

4. Renale Albumosurie. Die Existenz dieser Form, mit der sich der folgende Teil der Arbeit ausführlich beschäftigt, ist ebenso bestritten wie die der vorigen Gruppe. Die erste Angabe findet sich bei Ter Gregorianz[36]), der im Urin Propepton als Vorläufer oder Nachzügler einer gewöhnlichen Albuminurie, dann auch neben gewöhnlichem Eiweiß gefunden haben will. Andere ältere Angaben stehen bei Gérard[37]), der bei Nephritikern in der ersten Zeit der Milchbehandlung neben Eiweiß auch Albumose im Harn nachweisen konnte; ferner beschreiben Georges[38]) und Hugounenq[39]) je einen Fall von luetischer Nephritis mit Albumosurie. Das Nachweisverfahren, das die französischen Autoren anwendeten, kann strengeren Anforderungen nicht genügen. Bouchard[9]) hat auch häufig Peptonurie neben Albuminurie gesehen, führt sie jedoch auf begleitende Leberstörungen, auf Fieber oder Infektion zurück und leugnet die Existenz einer besonderen renalen Form. Von deutschen Autoren tritt Senator[2]) für das Vorkommen renaler Albumosurie ein. Bei akuten und chronischen Nephritiden treten nach ihm nicht selten neben Albumen Albumosen im Harn auf oder gehen der Eiweißausscheidung voran oder überdauern sie beim Abklingen der Nephritis. Es ist aber bei seinen Untersuchungen keine sichere Gewähr dafür geboten, daß die hier besonders naheliegende Gefahr der Abspaltung von Albumose aus Eiweiß wirklich vermieden und das Eiweiß wirklich vollkommen entfernt wurde. Doch liegen aus späterer Zeit ganz vereinzelte einwandfrei erhobene Befunde von Albumosenausscheidung bei Nephritis vor, so ein positiver unter 4 untersuchten Fällen bei Leick, ein Fall von Nephritis haemorrhagica bei Morawitz und Dietschy.

Senator erörtert bereits einige Möglichkeiten, die das Zustandekommen einer renalen Albumosurie erklären könnten. Zunächst muß eine Abspaltung von Albumosen aus dem Eiweiß in vitro, sei es durch Mikroorganismen, sei es durch das auch bei Nephritis stets vorhandene Harnpepsin ausgeschlossen werden. Wenn auch die proteolytische Wirkung des Harnpepsins durch den Salzgehalt des Urins meist aufgehoben wird, könnte doch gerade in den salzarmen nephritischen Harnen eine solche Verdauung Platz greifen. Untersuchung des frisch gelassenen Urins ist darum Vorbedingung. Hiervon abgesehen, kommt nach Senator in Betracht: Durchgang der normalerweise im Blute enthaltenen Albumosen durch die Niere. Dagegen spricht jedoch die relative Selten-



heit renaler Albumosurie. Weiters: die Albumosen stammen nicht aus dem Blut, sondern aus der Niere, wo sie beim Zerfall von Nierengewebe gebildet werden. Wir hätten dann wieder nur einen Spezialfall der histogenen Albumosurie vor uns. Für diese Auffassung würden neuere, mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren gewonnene Angaben über das Auftreten von spezifisch Nierengewebe abbauenden Fermenten im Blut von Nephritikern sprechen. Schließlich käme nach Senator auch noch Abspaltung von Albumosen aus dem in das Kanälchensystem ausgeschiedenen Eiweiß innerhalb der Niere in Frage. Unseres Erachtens müßte man auch noch den erhöhten Gehalt des Nephritikerblutes an Albumosen mit in Betracht ziehen, wie er in einzelnen Fällen von Brugsch[40]) und Schumm[41]) gefunden wurde. Wissen wir doch aus den Untersuchungen Neumeisters[42]) und Hofmeisters[10]), wie rasch in das Blut injizierte Albumosen im Harn ausgeschieden werden. Allerdings würden die bisherigen Angaben über Albumosurie gerade im Beginn oder beim Abklingen einer Nephritis nicht in diesem Sinne sprechen.

Die gelegentliche Beobachtung eines Falles von Albumosurie während des Abklingens einer Nephritis war für uns die Veranlassung, uns ausführlicher mit dieser Form zu beschäftigen. Da es sich bei der Untersuchung zahlreicher Nephritikerharne gezeigt hatte, daß spontane Albumosurie bei den verschiedenen Formen von Nephritis außerordentlich selten ist, suchten wir günstigere Bedingungen durch Zufuhr größerer Albumosenmengen per os zu schaffen. Auf diese Weise waren auch Aufklärungen über die Natur dieser Albumosurie zu erhoffen. Das Vorkommen von Albumosen im normalen Blut ist gerade in den letzten Jahren Gegenstand der Kontroverse zwischen den Physiologen gewesen. Obwohl eine endgültige Entscheidung in dieser Frage noch nicht gefallen ist, steht doch die Mehrzahl der Untersucher [vor allem E. Freund[43]), Embden und Knoop[44]), Langstein[45]), v. Bergmann und Langstein[46]), F. Kraus[47])] auf dem Standpunkte, daß geringe Mengen von Albumosen im normalen Blute vorkommen. Daß andererseits bei erhöhter Zufuhr von Albumosen per os diese im Blut erscheinen, ist besonders überzeugend von Borchard[48]) bewiesen worden, der nach Verfütterung einer leicht nachweisbaren Elastinalbumose dieselbe im Blut wiederfinden konnte. Dies berechtigte zu der Erwartung, daß Verfütterung größerer Mengen von Albumosen den Gehalt des Blutes an diesen Stoffen erhöhen und so eine eventuelle gesteigerte Durchlässigkeit der Niere für Albumose deutlich machen könnte.

II. Methodik.

In der Versuchsanordnung sind wir im wesentlichen Chvostek und Stromayr[16]) gefolgt. Die Patienten, deren Harn wiederholt vorher auf Albumose untersucht worden war, erhielten des Morgens



nüchtern 40 g Somatose in Form einer Suppe, die durch Zusatz von Zucker, etwas Citrone und Kognak ganz schmackhaft gemacht werden kann und von den meisten anstandslos genommen und beschwerdefrei vertragen wird. Diarrhöen traten nur ein einzigesmal auf und nur von ganz wenigen, besonders empfindlichen Patienten wurde etwas von der Flüssigkeit erbrochen. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes wurde nie beobachtet, obwohl auch schweren Nephritiden mit urämischen Symptomen die Albumosensuppe verabreicht wurde. Ebensowenig stieg die Menge des ausgeschiedenen Eiweißes an, ja in einzelnen Fällen war dieselbe, wahrscheinlich zufälligerweise, gerade an den Versuchstagen deutlich vermindert. Ein von Cronheim[49]) im Zuntzschen Laboratorium analysiertes Präparat von Somatose enthielt 12,96% Stickstoff = 81,2% Eiweiß (Faktor 6,25). Andere Analysen ergaben 78—86% Eiweiß. In unseren Versuchen wurde daher ca. 5,2 g Stickstoff = 32 g Eiweiß (Albumose) verabreicht.

Die Methodik des Albumosennachweises, der stets aus den oben erörterten Gründen in ganz frisch gelassenem Harn vorgenommen wurde, war die von O. Freund[7]) angegebene. Dieselbe ist kompendiös, bietet alle Sicherheit der vollständigen Entfernung von Eiweiß, Hämoglobin und Acidalbumin und vor allem auch des Urobilins. In dem wasserklaren Filtrat ist die Biuretreaktion, die durch Überschichten mit sehr verdünnter Fehlingscher Lösung vorgenommen wurde, sehr empfindlich. Die Möglichkeit einer Abspaltung von Albumosen beim Aufkochen in der ganz schwach essigsauren Lösung halten wir für ausgeschlossen. Wir haben eine sehr große Zahl der verschiedensten eiweißhaltigen Harne, darunter solche mit sehr hohem Eiweißgehalt (über 14%), ebenso stark bluthaltige Harne untersucht und niemals vor der Verabreichung von Somatose Albumosen gefunden. Gerade das Auftreten von Albumosen nur nach der Verfütterung bietet ja die größte Sicherheit vor Fehlern der Methodik.

Eine Fehlerquelle könnte noch im Urobilinogen liegen, das bei diesem Verfahren nicht vollständig ausgefällt wird. Doch habe ich mich überzeugt, daß auch bei stark urobilinogenhaltigen Harnen die Konzentration dieser Substanz im Filtrat nicht genügend groß ist, um eine Biuretreaktion vortäuschen zu können. Übrigens kann man von vornherein das Urobilinogen durch Wasserstoffsuperoxyd oder ein anderes Oxydationsmittel in Urobilin überführen und dann mit Bleiacetat ausfällen.

Chvostek und Stromayr haben bereits in Kontrolluntersuchungen an Gesunden und Kranken verschiedener Art Somatose verfüttert und danach keine Albumosen im Harn auftreten sehen. Ich habe gleichfalls solche Untersuchungen teils an Gesunden und Rekonvaleszenten, teils bei verschiedenen anderen Krankheiten als den weiter unten zu besprechenden in größerer Zahl vorgenommen und stets Albumosurie vermißt. Ich gehe nun zur Schilderung meiner Befunde über.

III. Versuche an Nierenkranken.

Da nur bei wenigen der untersuchten Fälle Sektionsbefunde erhoben werden konnten, erschien es geboten, ganz kurz die wesentlichsten Daten aus den Krankengeschichten wiederzugeben, um die einzelnen Fälle näher zu charakterisieren. Bei einem Teil der Fälle sind die Resultate der nach üblicher Methodik vorgenommenen Funktionsprüfung der Nieren mit verzeichnet. Bezüglich der Diagnosen wurde die alte klinische Nomenklatur beibehalten, die Resultate der Funktionsprüfung also nicht im Sinne von Schlayer[50]) und seinen Mitarbeitern diagnostisch verwertet, da gerade dieser Teil seiner Arbeiten uns noch viel Hypothetisches zu enthalten scheint. Es sollte vielmehr nur festgestellt werden, ob konstante Beziehungen zwischen der Ausscheidung einer kolloidalen Substanz wie Albumose und den Ausscheidungsverhältnissen der verschiedenen untersuchten, krystalloiden Stoffe bestehen. Geprüft wurde die Ausscheidung von Kochsalz nach Zulagen von 5 oder 10 g, von Milchzucker nach intravenöser Injektion von 20 ccm der 10 proz. Lösung, von Jodkali nach Einnahme von 0,5 g. Für die letztgenannte Substanz haben wir im Einklang mit den Untersuchungen von Monakow[51]) und eigenen älteren Erfahrungen eine Ausscheidungsdauer von 44 Stunden als oberste Grenze der Norm angenommen, während Schlayer noch 60 Stunden als nicht pathologisch ansieht. Die Wasserausscheidung wurde nach dem Vorgang von Strauß[52]) geprüft (Einnahme von 500 g Wasser nüchtern, nach vorheriger Entleerung der Blase und Beobachtung der Ausscheidung in den folgenden 4 Stunden). Als typischen Verlauf des Versuches bezeichnet Strauß die Ausscheidung von 400—800 ccm Harn in 4 Stunden. Die Versuche mit dem von Rowntree und Geraghty[53]) in die Nierendiagnostik eingeführten Phenolsulfophthalein wurden genau nach dem Vorgange von F. Deutsch[54]) ausgeführt und auch in der von diesem Autor angegebenen Weise beurteilt. Die Injektion dieser Substanz erfolgte intramuskulär in die Glutealgegend.

Schließlich habe ich noch in der Mehrzahl der Fälle den Diastasegehalt des Urins bestimmt, einerseits um die einander widersprechenden Angaben der Autoren über das Verhalten der Harndiastase bei Nephritis zu prüfen, andererseits, um die Ausscheidung noch eines zweiten kolloidalen Stoffes zum Vergleich heranziehen zu können. Die Untersuchung erfolgte mit der Wohlgemuth[55])schen Methode in der Art, wie sie von Marino[56]) angewendet wurde, die Berechnung nach Wohlgemuth. $D^{38^\circ}_{24\,h}$ *) bedeutet demnach die Diastasekonzentration ausgedrückt in

*) Im folgenden wurde statt $d^{38^\circ}_{24\,h}$, immer einfach d, statt $D^{38^\circ}_{24\,h}$ D gesetzt. Werte unter d = 50 sind als niedrig, unter d = 25 als sehr niedrig vermerkt. Alle Verdünnungen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, ebenso die Stärkelösung, so daß der Kochsalzgehalt aller Proben praktisch als gleich betrachtet werden kann.

der Zahl Kubikzentimeter 1 proz. Stärkelösung, die durch 1 ccm Harn in 24 Stunden bei 38° eben abgebaut werden. $D^{38°}_{24h}$ (in Tausendern angegeben), die von der Tagesmenge Harn verdaute Quantität Stärke, also $D = \frac{d \times \text{Harnmenge}}{1000}$. Die Bestimmungen erfolgten immer im 24stündigen Mischharn.

Fall 1. 13jähriges Mädchen, aufgenommen 19. IV. 1913. Bis auf Masern keine Infektionskrankheiten des Kindesalters. Sehr häufig Anginen, die letzte vor 3 Wochen. Einige Zeit danach Schwellungen im Gesicht, Mattigkeit.

Klein, grazil, blaß. Das Gesicht gedunsen, die Extremitäten frei von Ödem. Vitiligo universalis. Strabismus concomitans, Retinitis albuminurica levis gradus. Tonsillen sehr zerklüftet, vergrößert, nicht gerötet. Geschwollene Submaxillardrüsen. Keine Verbreiterung der Herzdämpfung, der 2. Aortenton klingend, akzentuiert. Blutdruck Riva-Rocci 100. Nieren nicht palpabel, nicht druckempfindlich.

Harn: Mengen zwischen 800 und 2200. Essigsäurekörper Spur, Eiweiß positiv. Eßbach anfänglich 3‰, zur Zeit des Versuches unter ½‰. Blut anfänglich konstant, später selten, Albumosen negativ. Im Sediment granulierte und Epithelzylinder, Leukocyten.

Versuch 9. VI.

11 Uhr	40 g Somatose				
1 Uhr	Harn	150	ccm,	Albumose	positiv
3 ,,	,,	60	,,	,,	,,
5 ,,	,,	290	,,	,,	,,

Eine Zulage von 5 g Kochsalz wird fast zur Gänze erst am 2. Tage nach der Einnahme unter Vermehrung der Harnmenge ausgeschieden. 0,5 g Jodkali in 46 Stunden eliminiert

8 Uhr	500	ccm	Wasser,
9 ,,	300	,,	Harn
10 ,,	120	,,	,,
11 ,,	60	,,	,,
12 ,,	55	,,	,,
	535	ccm	

Phenolsulfophthalein Injektion 11 Uhr

½12 Uhr	nicht ablesbar
12 ,,	4,5%
½1 ,,	3,5%
1 ,,	7,5%
2 ,,	18,5%
3 ,,	7,5%
	41,5%

Diastase d = 25, D = 45.

Akute hämorrhagische Nephritis nach Angina während des Abklingens untersucht. Deutliche alimentäre Albumosurie. Die Aus-



scheidung von Kochsalz und Phenolsulfophthalein ist geschädigt, die des Jodkali an der oberen Grenze der Norm, die des Wassers normal. Diastasekonzentration niedrig.

Fall 2. 30jähriger Pflasterergehilfe. Keine Scarlatina noch andere Infektionskrankheiten des Kindesalters. Vor 16 Jahren Typhus, vor 14 Tagen nach Verkühlung unter Schüttelfrost und Fieber erkrankt. Bald darauf schwollen die Beine und das Gesicht an, gleichzeitig traten Schmerzen in der Nierengegend auf. Potus 7—8 Krügel Bier, $1^1/_2$ Liter Wein.

Zur Zeit der Untersuchung normale Temperatur, Gesicht etwas gedunsen, Augenlider ödematös. Mäßiges Ödem der unteren Extremitäten. Herzdämpfung nicht verbreitert, reine Töne, der 2. Aortenton klingend. A. radialis etwas rigide, Blutdruck 160 (R.R.). Nierengegend leicht druckempfindlich.

Harn: Mengen zwischen 1600 und 2000, spezifisches Gewicht 1011, hellgelb, sauer. Albumen +, Essbach $3—4^1/_2$‰. Essigsäurekörper negativ. Blut Spur. Sediment ausgelaugte rote Blutkörperchen, mäßig reichliche, zum Teil mit Blutkörperchen besetzte Zylinder.

Versuch 9 Uhr 40 g Somatose

11 Uhr	Harn	155	ccm,	Albumosen +
1 ,,	,,	130	,,	,, +
3 ,,	,,	110	,,	,, Spur.

0,5 gr Jodkali werden in 38 Stunden eliminiert, nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 539 ccm Harn ausgeschieden.

Phenolsulfophthalein Injektion 11 Uhr

$^1/_2$12	Uhr	16,5%
12	,,	29,5%
$^1/_2$1	,,	12%
1	,,	3,5%
2	,,	3,5%
3	,,	0%
		65%

Akute hämorrhagische Nephritis infektiösen Ursprungs bei vielleicht durch Alkoholabusus von früher geschädigten Nieren. Deutliche alimentäre Albumosurie. Die Ausscheidung von Wasser, Jodkali und Phenolsulfophthalein ist normal. Die Diastasekonzentration gering.

Fall 3. 9jähriger Knabe. Rachitis bis zum 3. Lebensjahr, im 5. Lebensjahr geschwollene Halsdrüsen. Vor 2 Jahren Masern, seitdem häufig Halsentzündungen. Pat. fühlt sich seit einigen Wochen matt, so daß er zuletzt das Bett hüten mußte. Vor 14 Tagen wieder Halsentzündung und geschwollene Drüsen, seit 2 Tagen sind die Beine angeschwollen.

Subfebrile Temperaturen, pastöser Habitus, chronisches Ekzem an Nase, Mundwinkeln und Ohren, rachitische Veränderungen des Knochensystems, Vergrößerungen der Drüsen am Halse, Tonsillen vergrößert, zerklüftet, Lunge o. B Herzdämpfung nicht verbreitert, an der Basis weiches systolisches Geräusch, 2. Aortenton akzentuiert, A. radialis weich, Puls 90, R.R. 115, Abdomen o. B., Genitale hypoplastisch, geringes Ödem der unteren Extremitäten. Pirquet positiv.

Harn: Menge um 1500 ccm, dunkelgelb, sauer. Spezifisches Gewicht 1020, Albumen positiv, Essbach anfangs 2‰, zur Zeit des Versuchs unter $^1/_2$‰. Blut anfänglich stark positiv, zur Zeit des Versuchs negativ. Im Sediment anfangs rote und weiße Blutkörperchen, granulierte und Blutkörperchenzylinder.

Versuch 9. II.

7	Uhr	40 g Somatose				
9	,,	Harn	75	ccm,	Albumose	+
11	,,	,,	110	,,	,,	Spur
11	,,	,,	180	,,	,,	—

Eine Zulage von 10 g Kochsalz wird prompt ausgeschieden, 0,5 g Jodkali in 47 Stunden eliminiert. Die Ausscheidung von Milchzucker ist in 5 Stunden beendigt. Nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in den folgenden 4 Stunden 330 ccm Harn entleert. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein ist leicht geschädigt.

Akute hämorrhagische Nephritis nach Angina, alimentäre Albumosurie. Die Ausscheidung von Milchzucker und Kochsalz normal, die von Jodkali, Wasser und Phenolsulfophthalein leicht gestört.

Fall 4. 47jährige Frau, früher gesund, keine Kinderkrankheiten. Seit ca. 15 Jahren bei Anstrengungen Atemnot, Herzklopfen und Klopfen der Gefäße am Halse. Seit ca. $^1/_2$ Jahr Druck in der Herzgegend. In der letzten Zeit stark abgemagert, appetitlos. Vor einigen Monaten soll vom Arzt eine Nierenentzündung konstatiert worden sein. Seit 14 Tagen Üblichkeiten und Erbrechen. 10 Partus, wovon 4 Kinder in den ersten Lebensmonaten starben, 2 Abortus. Bei allen Schwangerschaften sollen die Füße geschwollen gewesen sein.

Blaß, cyanotisch, dyspnoisch. Normale Temperaturen, keine Ödeme. Beiderseits ausgesprochene Trommelschlägerfinger. Herzbefund: Aorteninsuffizienz mit Hypertrophie des linken Ventrikels, geringer Dilatation des rechten Ventrikels. Pulsus celer, A. radialis geschlängelt, Wand nicht verdickt, Puls arhythmisch, 84, R.R. 150. Tönen der peripheren Arterien, im Jugulum Pulsation und systolisches Frémissement. Abdomen: Leber nicht tastbar, Nierengegend beiderseits druckempfindlich, Nieren nicht tastbar. Während des Spitalaufenthaltes urämische Symptome. Wassermann negativ.

Harn gelbbraun, trüb, dichroitisch, sauer. Spez. Gew. 1012, Mengen unter 1000. Essigsäurekörper negativ, Eiweiß positiv, Essbach 1%, Blut stark positiv, Euglobulin*) negativ. Sediment granulierte und Uratzylinder, reichlich Erythrocyten und Blutschatten, spärliche Leukocyten.

Versuch 18. VI.

10	Uhr	40 g Somatose				
12	,,	Harn	80	ccm,	Albumose	stark +
2	,,	,,	80	,,	,,	+
4	,,	,,	140	,,	,,	Spur

0,5 g Jodkali sind erst nach 96 Stunden eliminiert, Diastase d = 50, D = 40.

Chronische hämorrhagische Nephritis unbekannten Ursprungs bei Aorteninsuffizienz. Gegen die luetische Natur beider Erkrankungen

*) Drittelsättigung des neutralisierten Harnes mit Ammonsulfat. Nur eine deutliche Fällung ist als positiv bezeichnet.

spricht der negative Ausfall der Wassermannschen Reaktion. Alimentäre Albumosurie, die Jodelimination stark geschädigt, die Diastasekonzentration von mittlerer Höhe.

Fall 5. 39jährige Stallmagd, früher gesund, 6 Kinder, kein Abortus, jetzt im 3. Monat der Gravidität. Während der früheren Graviditäten keine geschwollenen Füße. Früher keine Anginen. Erste Krankheitszeichen Ende Februar 1913 bestehend in allmählicher Anschwellung der Füße, Verringerung der Harnmenge, Atemnot, Oppressionsgefühl.

Blasse nicht cyanotische Patientin, das Gesicht etwas gedunsen, weiches Ödem der unteren Extremitäten und ad sacrum. Beiderseits hochgradige Retinitis albuminurica. Herzbefund: Spitzenstoß als schwache, nicht resistente Hebung, im 5. Interkostalraum etwas außerhalb der Mamillarlinie tastbar lageverschieblich. Rechte Herzgrenze Mitte des Sternums. Dumpfe Töne, 2. Aortenton stark klingend. Pulsation im Jugulum, hoher Stand der Subklavien. Art. radial. geschlängelt, Wand verdickt, Puls rhythmisch, 96, R.R. 170. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, Nieren nicht tastbar, nicht druckempfindlich.

Harn: Mengen anfänglich ca. 1 Liter, später 2—3 Liter, spez. Gew. um 1010 fixiert. Essigsäurekörper positiv, Eiweiß nach Essbach 3—5$^0/_{00}$. Blut stark positiv, im Sediment rote Blutkörperchen und granulierte Zylinder.

Versuch 13. VI.

6 Uhr	40 g Somatose				
8 ,,	Harn	330	ccm,	Albumose	Spur
10 ,,	,,	290	,,	,,	0
12 ,,	,,	230	,,	,,	0

Kochsalzausscheidung bei salzarmer Kost während der Zeit der Polyurie der Einfuhr entsprechend. 0,5 g Jodkali brauchen 74 Stunden zur Ausscheidung. Nach Injektion von 20 ccm 10proz. Milchzuckerlösung erscheint innerhalb 6 Stunden kein Zucker im Harn. Nach Zufuhr von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 505 ccm Harn produziert. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein geschädigt.

Chronische hämorrhagische Nephritis, unbekannten Ursprungs (wahrscheinlich chronische Glomerulonephritis mit beginnender Schrumpfung). Nach 40 g Albumosen erscheint eine Spur im Harne. Die Ausscheidung von Wasser und Kochsalz ungestört, die von Jodkali, Milchzucker und Phenolsulfophthalein hochgradig geschädigt.

Fall 6. 50jährige Hilfsarbeiterin. Bis auf Pneumonie vor 8 Jahren immer gesund. Keine Anginen. Seit 1 Monat fühlt sich die Pat. schwach und nimmt ab. Seit 2 Wochen Schwellungen der Beine, Kopfschmerzen, Brechreiz. 3 Partus, kein Abortus, seit 1 Jahr Menopause.

Mittelgroß, kräftig, blaß, deutlich reduzierter Ernährungszustand. Beim Sprechen und Bewegungen etwas dyspnoisch. Emphysem. Leichte Hypertrophie des linken Ventrikels, der 2. Aortenton klappend, akzentuiert, A. radialis gerade, rigid, R.R. 180. Anfänglich Ödem der unteren Extremitäten, das zur Zeit des Versuches geschwunden ist. Harn anfänglich ca. 1 Liter, später gegen 2 Liter, spez. Gew. um 1008 fixiert. Eiweiß nach Essbach 2$^0/_{00}$, Blut immer stark positiv. Im Sediment zahlreiche ausgelaugte rote, spärliche weiße Blutkörperchen, schmale feingranulierte Zylinder, Schleim, Epithelien.



Versuch 18. VI.

6 Uhr	40 g Somatose			
8 ,,	220 ccm,	Albumosen	deutlich	+
10 ,,	240 ,,	,,	etwas schwächer	+
12 ,,	260 ,,	,,	Spur	

Kochsalzausfuhr bleibt bei salzarmer Diät auch in der Zeit der Kompensation etwas unter der Einfuhr. Eine Zulage von 10 g Kochsalz wird fast zur Gänze retiniert. 0,5 g Jodkali in 48 Stunden ausgeschieden. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein ist geschädigt.

Subakute hämorrhagische Nephritis mit deutlicher alimentärer Albumosurie. Die Ausscheidung von Kochsalz und Phenolsulfophthalein deutlich, von Jodkali schwach geschädigt.

Fall 7. 44jährige Handarbeiterin. Als Kind Masern, Scharlach, mit 16 Jahren Bauchfellentzündung und Herzwassersucht, seither gesund. Seit 7 Jahren leidet Pat. an Kopfschmerzen, seit 1 Jahr an Atemnot und Herzklopfen bei Bewegung. In den letzten Wochen schwollen die Beine an und verschlechterte sich das Sehvermögen. Geringer Appetit, Brechreiz. 32 Jahre verheiratet, kein Partus, kein Abortus. An Anginen hat Pat. nicht gelitten, Potus wird negiert.

Blasse, schlecht genährte Pat., normale Temperaturen, gegenwärtig keine Ödeme, trockene, belegte Zunge, urämischer Geruch, urämische Psyche. Retinitis albuminurica beiderseits. Walnußgroße Struma des Mittellappens, am Halse bleistiftdicke undulierende Venen. Herz: Spitzenstoß im 6. Interkostalraum, ein Querfinger nach innen von der vorderen Axillarlinie, nicht hebend, aber resistent. Rechte Herzgrenze 2 Querfinger außerhalb der rechten Sternallinie, reine Töne, 2. Aortenton klingend, akzentuiert. A. radialis gerade, Wand verdickt, R.R. 210, Puls rhythmisch, 108. Emphysem leichten Grades, in den abhängigen Lungenpartien Rasseln. Wassermann negativ. Harn hellgelb, sauer, spez. Gew. 1009 bis 1014, Essigsäurekörper negativ, Eiweiß nach Essbach $4^0/_{00}$, Euglobulin negativ, Blut positiv. Sediment spärlich, enthält Epithelien, Leuko- und Erythrocyten vereinzelte granulierte und opake Zylinder.

Versuch 9. VIII.

5 Uhr	40 g Albumose			
7 ,,	Harn	230 ccm,	Albumose	+
9 ,,	,,	150 ,,	,,	+
11 ,,	,,	195 ,,	,,	Spuren

10 g Kochsalz werden zum größten Teil retiniert, von Milchzucker werden in 6 Stunden nur Spuren ausgeschieden. Nach 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 525 ccm Harn ausgeschieden. 0,5 g Jodkali in 58 Stunden eliminiert. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein hochgradig geschädigt. Diastase d = 25 D = 22,5.

Akuter, hämorrhagischer Nachschub bei chronischer interstitieller Nephritis. Alimentäre Albumosurie, die Ausscheidung von Kochsalz, Jodkali, Milchzucker, Phenolsulfophthalein hochgradig geschädigt, von Wasser normal. Diastasekonzentration und absoluter Diastasewert niedrig.



Fall 8. 20jährige Frau. Als Kind mit 12 Jahren Scharlach mit hämorrhagischer Nephritis. 1. Rezidiv vor einem Jahr, damals starke Albuminurie, nach einigen Monaten der Harn eiweißfrei, Wohlbefinden. Vor 1 Monat — Pat. stand im 2. Graviditätsmonat — wurde neuerlich starke Albuminurie konstatiert, weshalb der Abortus eingeleitet wurde. Gegenwärtig keinerlei subjektive Beschwerden, keine Ödeme, keine Verbreiterung der Herzdämpfung, Herztöne rein, keine Akzentuation, die Arterie eng, weich, R.R. 90. Die linke Niere tastbar, beweglich, anscheinend nicht vergrößert, nicht druckempfindlich.

Harn: Mengen 1—2 Liter, spez. Gew. 1008—1010. Eiweiß nach Essbach $^1/_2{}^0/_{00}$, Blut dauernd positiv. Im Sediment vereinzelte Blutschatten, zahlreiche polynucleäre Leukocyten, spärliche Zylinder.

Versuch 17. VI.

6	Uhr	40 g Somatose				
8	,,	Harn	180	ccm,	Albumosen	+
10	,,	,,	225	,,	,,	+
12	,,	,,	80	,,	,,	+

Eine Zulage von 5 g Kochsalz wird verzögert und unvollkommen ausgeschieden. 0,5 g Jodkali in 59 Stunden eliminiert. Nach Zulage von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 572 ccm Harn produziert. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein gestört, Diastase d = 12,5 D = 27,5.

Chronische Glomerulonephritis mit akutem hämorrhagischem Nachschub, ohne Zeichen von Schrumpfung. Alimentäre Albumosurie deutlich. Die Ausscheidung von Kochsalz, Jodnatrium, Phenolsulfophthalein geschädigt, von Wasser normal. Prozentueller und absoluter Diastasewert sehr niedrig.

Fall 9. 28jähriges Dienstmädchen. Als Kind Masern, sehr häufig Anginen, zum Teil mit Abscessen, oft Migräneanfälle. In den letzten Jahren sollen die Füße am Abend häufig bis zu den Oberschenkeln geschwollen gewesen sein, seit 3 Monaten besteht konstante Schwellung der unteren Extremitäten. In der letzten Zeit auch Kreuzschmerzen, undeutliches Sehen, Herzklopfen.

Blasse, zarte, schlecht genährte Pat., das Gesicht gedunsen, die Lider ödematös. Ödem der unteren Extremitäten. Augenhintergrund bis auf verdickte Gefäße normal. Lunge o. B., Hypertrophie des linken Ventrikels, der 2. Aortenton akzentuiert, R.R. 175.

Harn: Mengen anfänglich 1000, auf Diuretin 2—3 Liter. Spez. Gew. 1008, Eiweiß nach Essbach 3—$6^0/_{00}$, Essigsäurekörper negativ, im Sediment zahlreiche granulierte Zylinder. Im Beginn der Spitalbehandlung leichte urämische Erscheinungen, zur Zeit des Versuches diese sowie die Ödeme geschwunden.

Versuch 27. VI.

6	Uhr	40 g Somatose,				
8	,,	Harn	325	ccm,	Albumose	Spur
10	,,	,,	460	,,	,,	schwach +
12	,,	,,	200	,,	,,	—

Eine Zulage von 5 g Kochsalz wird ohne Vermehrung der Harnmenge in 48 Stunden ausgeschieden, davon jedoch der größere Teil



am 2. Tage. Milchzuckerausscheidung in 4 Stunden beendet, 0,5 g Jodkali in 50 Stunden ausgeschieden. Nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 905 ccm Harn sezerniert. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein geschädigt, Diastase d = 25, D = 55.

Chronische parenchymatöse Nephritis (mit beginnender Schrumpfung?) im Abklingen einer Exacerbation untersucht. Schwache alimentäre Albumosurie, die Ausscheidung von Jodkali, Kochsalz und Phenolsulfophthalein schwach geschädigt, von Milchzucker normal, während Wasser überschießend ausgeschwemmt wird. Prozentualer Diastasewert niedrig.

Fall 10. 19jähriger Tischlergehilfe. Mit 14 Jahren Ikterus, bald darauf durch 4 Wochen Gelenkrheumatismus. Vor 2 Jahren Lues, die mit Salvarsan und 35 Einreibungen behandelt wurde. Vor ungefähr 2 Monaten neuerliche Hg-Kur. Nach der 22. Einreibung wurde Eiweiß in großen Mengen im Harn gefunden. Kein Kopfschmerz, kein Brechreiz, nie Ödeme.

Kräftiger, etwas blasser Pat., normale Temperaturen, keine Ödeme, gegenwärtig keine manifesten Zeichen von Lues. Linke Herzgrenze etwas außerhalb der Mamillarlinie, rechte Grenze ein Querfinger nach außen von der rechten Sternallinie. An der Spitze lauter erster Ton mit leisem weichem systolischem Geräusch, das gegen die Basis zu stärker wird und sich in die Karotiden fortpflanzt. Der 2. Pulmonalton nicht akzentuiert, A. radialis nicht rigide, Puls rhythmisch, 72, R.R. 120. Über der linken Lungenspitze etwas verschärftes Inspirium, sonst normaler Befund. Harn goldgelb, klar, spez. Gew. 1010, Essigsäurekörper negativ. Eiweiß nach Essbach 1‰, Blut negativ. Spärliches Sediment, in demselben hyaline Zylinder, vereinzelte Epithelzylinder.

Versuch 23. VII.

8 Uhr	40 g Somatose				
10 ,,	Harn	200 ccm,	Albumosen	—	
12 ,,	,,	90 ,,	,,	stark	+
2 ,,	,,	140 ,,	,,	schwach	+

Kochsalz wird in hoher Konzentration der Einfuhr entsprechend ausgeschieden, 0,5 g Jodkali werden in 53 Stunden eliminiert. Diastase d = 100, D = 95.

Subakute parenchymatöse Nephritis, wahrscheinlich durch Quecksilber verursacht, bei kompensierter Mitralinsuffizienz und Lues latens. Deutliche alimentäre Albumosurie. Kochsalz wird gut, Jodkali etwas verzögert ausgeschieden. Die Diastasekonzentration im Harn ist normal.

Fall 11. 19jähriges Dienstmädchen hat als Kind Masern, Diphtherie durchgemacht, wiederholt Anginen. Zog sich am 30. VII. eine Verbrennung des Gesichts und der Hände zu. Bei dieser Gelegenheit wurde Eiweiß im Harn konstatiert.

Verbrennungen 1. und 2. Grades im Gesicht und an den Händen, Temperatur 37,6, keine Verbreiterung der Herzdämpfung, reine Töne, weiche Arterien, R.R. 110, Lungen o. B. Harn rötlichgelb, sauer, spez. Gew. 1016, Essigsäurekörper negativ, Eiweiß nach Essbach 1‰, Blut negativ, im Sediment mäßig reichliche schmale, hyaline und feingranulierte Zylinder. Die Eiweißausscheidung hielt auch während

der weiteren Beobachtung unverändert an, so daß sie kaum mit der nach wenigen Tagen abgeheilten Verbrennung im Zusammenhang stehen dürfte.

Versuch am 1. VIII.

7 Uhr	40 g Somatose		
9 ,,	Harn 65 ccm,	Albumose	Spur
12 ,,	,, 95 ,,	,,	,,

Diastase d = 50, D = 20.

Chronisch-parenchymatöse Nephritis mit schwacher alimentärer Albumosurie.

Fall 12. 53jähriger Beamter. Als Kind Scharlach, Masern, sonst gesund. Während der Militärzeit Lues. Vor ungefähr 5 Monaten mit Schwellung der unteren Extremitäten, Atemnot und Herzklopfen erkrankt. Diese Beschwerden bildeten sich allmählich wieder zurück; vor 2 Wochen jedoch neuerliche Erkrankung mit Fieber, Brechreiz, Kreuzschmerzen, Ödemen der unteren und oberen Extremitäten. Vor 3 Monaten Kieferhöhlenempyem, keine Anginen. Potus und Nicotinabusus negiert.

Mittelgroßer, abgemagerter Pat. von gelblicher Gesichtsfarbe. Deutliche Cyanose, geringes Ödem der unteren und oberen Extremitäten und des Rumpfes. Keine manifesten Zeichen von Lues. Cor: Spitzenstoß im 6. Interkostalraum, 3 Finger außerhalb der Mamillarlinie, verbreitert, resistent. Rechte Herzgrenze $2^1/_2$ Querfinger nach außen vom rechten Sternalrand; leise Töne, an der Spitze ein kurzes systolisches Geräusch, 2. Aortenton akzentuiert, nicht klingend. A. radialis etwas rigide, deutlich geschlängelt, Puls rhythmisch, 120, R.R. 168. Leber ein Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, glatt.

Harn bernsteingelb, sauer, Mengen gegen ein Liter, spez. Gew. 1014, Essigsäurekörper Spur, Eiweiß anfänglich Essbach 6%, zur Zeit des Versuches unter $^1/_2{}^0/_{00}$, Blut negativ. Im Sediment mäßig reichlich Leukocyten, spärliche granulierte Zylinder.

Versuch 7. IX.

9 Uhr	40 g Somatose		
11 ,,	Harn 140 ccm,	Albumose	+
1 ,,	,, 90 ,,	,,	+
3 ,,	,, 155 ,,	,,	Spur

Diastase d = 25, D = 72,5.

Chronische hydropische Nephritis mit Nachschüben (wahrscheinlich Mischform, die vasculäre Komponente vielleicht mit luetischen Gefäßprozessen im Zusammenhang). Deutliche alimentäre Albumosurie, niedrige Diastasekonzentration.

Fall 13. 54jährige Frau. Die Pat. leidet an chronischen ankylosierenden Arthritiden verschiedener Gelenke, wahrscheinlich auf luetischer Basis und einem Spätsyphilid des rechten Unterschenkels. Zeitweise sollen Ödeme der unteren Extremitäten bestanden haben. Der Harn enthält konstant Eiweiß, Essbach $1^0/_{00}$, Blut negativ. Im Sediment zahlreiche granulierte Zylinder. Spez. Gew. 1016. Herzbefund: rechte Grenze ein Querfinger nach außen von der rechten Sternallinie, linke etwas außerhalb der Mamillarlinie, Spitzenstoß nicht tastbar, reine Töne, der 2. Aortenton akzentuiert, deutlich klingend. A. radialis rigide und geschlängelt, R.R. 135. Mäßiges Emphysem. Während antiluetischer Behandlung keine ausgesprochene Veränderung des Harnbefundes.

Harnmengen ca. 1500 ccm. Wassermann (im Blut) +.



Versuch 18. VII.

7 Uhr	40 g Somatose			
9 ,,	Harn	125 ccm,	Albumosen	Spur
11 ,,	,,	35 ,,	,,	,,

Chronische Nephritis bei Lues im Tertiärstadium ohne wesentliche Veränderungen am Herzen, bei rigiden Arterien und normalem Blutdruck. Spurenweise alimentäre Albumosurie. Ob die Nierenerkrankung mit der luetischen Affektion zusammenhängt, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. Das Fehlen einer anderen Ätiologie sowie jeglicher subjektiven Beschwerden von Seiten der Niere, das Ausbleiben einer Verschlechterung der Albuminurie während antiluetischer Behandlung sowie die geringen Veränderungen am Herzen können vielleicht in diesem Sinne verwertet werden. Möglicherweise handelt es sich um den schleichenden Beginn einer Amyloidose auf luetischer Basis.

Fall 14. 50jährige Frau, Vater und 2 Geschwister an Tuberkulose gestorben. Als Kind Masern und Scharlach, vor 14 Jahren ein Lungenspitzenkatarrh. Seit Weihnachten 1912 fühlt sich Pat. krank, es bestehen Schmerzen im Kreuz und zwischen den Schultern, große Mattigkeit, häufiges Herzklopfen, öfters Husten. Gegen Abend Frostgefühl, keine Nachtschweiße. Anfangs Juli schwollen die Beine allmählich an und wurde vom Arzt Nierenentzündung konstatiert. Der Urin war spärlich, dunkel. 5 Kinder, kein Abortus. In letzter Zeit stark abgemagert.

Kleine, schwächliche Pat. mit deutlichen Zeichen der Abmagerung, leicht cyanotisch. Geringes Ödem der unteren Extremitäten, Fundus normal. Beide Supraclaviculargruben eingesunken, über beiden verkürzter Perkussionsschall, rechts verschärftes Inspirium mit vesicobronchialem Exspirium, über der linken Spitze Knarren. Herzdämpfung nicht verbreitert, Töne rein, der 2. Aortenton nicht akzentuiert. Die A. radialis sehr eng, rigid, R.R. 115. Normale Temperaturen. Im Sputum keine Tuberkelbacillen.

Harn bernsteingelb, Menge 1200 ccm, spez. Gew. 1006. Essigsäurekörper Spur, Eiweiß nach Essbach $2^{0}/_{00}$, Euglobulin negativ. Blut negativ. Im Sediment hyaline und granulierte Zylinder, vereinzelte opake Zylinder, spärliche Leukocyten.

Versuch 8. VIII.

6 Uhr	40 g Somatose			
8 ,,	Harn	150 ccm,	Albumosen	schwach +
10 ,,	,,	140 ,,	,,	deutlich +
12 ,,	,,	140 ,,	,,	deutlich +

10 g Kochsalz werden fast komplett retiniert, nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden 260 ccm Harn in 4 Stunden ausgeschieden, Milchzuckerausscheidung in 5 Stunden beendet, die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein geschädigt. 0,5 g Jodkali werden in 46 Stunden eliminiert, Diastase $d = 25$, $D = 27{,}5$.

Chronische parenchymatöse Nephritis bei Lungentuberkulose. Keine spontane, deutliche alimentäre Albumosurie. Die Ausscheidung von Milchzucker normal, von Jodkali schwach, von Wasser, Kochsalz und Phenolsulfophthalein stark geschädigt. Niedrige prozentuelle und absolute Diastasewerte.



Fall 15. 32jährige Frau, Obduktionsdiagnose: Phthisis ulcerosa tuberculosa pulmonis utriusque. Ulcera tuberculosa ilei coeci et intestini crassi. Niere: Kapseln stellenweise adhärent, Parenchym verfettet, stellenweise verkäste Herde, Harnbefund: rötlichgelb, sauer, spez. Gew. 1011, Essigsäurekörper positiv, Eiweiss positiv Albumosen Spur.

Versuch 4. VII.

11 Uhr 40 g Somatose
1 „ 120 ccm, Albumose stark + (deutlich stärker als vor dem Versuch)
3 „ 94 „ „ deutlich +
5 „ 90 „ „ schwach +

Fall 16. 29jähriges Dienstmädchen, Obduktionsdiagnose: Kavernöse Phthise des linken Oberlappens mit doppelter Perforation in die Pleura und konsekutivem Pyopneumothorax. Granuläre Tuberkulose der rechten Lunge und des linken Unterlappens. Kompensatorisches Emphysem der rechten Lunge. Tuberkulöse Ulcera im Ileum und Coecum, fettige Infiltration der Leber, fettige Degeneration der Nieren. Harnbefund: Eiweiß schwach positiv, Essigsäurekörper Spur, Albumosen Spur.

Versuch 8. VII.

7 Uhr 40 g Somatose
9 „ 190 ccm, Albumosen + (stärker als vor dem Versuch).

Fall 17. 34jährige Köchin mit tuberkulöser Pyelonephritis der rechten Niere. Keine Veränderungen am Zirkulationssystem, R.R. 145. Harnbefund: Trüb, sauer, spez. Gew. 1020, Eiweiß nach Essbach 1‰, Blut positiv, Albumosen Spur, im Sediment massenhaft Leukocyten und Bakterien, rote Blutkörperchen, granulierte Zylinder. Mittels des Antiforminverfahrens gelingt der Nachweis von Tuberkelbacillen.

Versuch 16. VII.

6 Uhr 40 g Somatose
8 „ Harn 90 ccm, Albumose Spur
10 „ „ 105 „ „ „

Eine Kochsalzzulage von 10 g wird in 3 Tagen ohne Anstieg der Harnmenge eliminiert, Jodkali in 36 Stunden ausgeschieden, nach 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 350 ccm Harn entleert, die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein ist normal. Diastase d = 50, D = 55.

Rechtsseitige Pyelonephritis tuberkulöser Natur mit Spuren von Albumosen im Harn. Nach Einnahme von 40 g Somatose keine sichere Verstärkung der Albumosurie. Da der Harn reichlich Leukozyten und Bakterien enthält, ist die Möglichkeit der Bildung von Albumosen jenseits des Nierenfilters gegeben. (Albumosuria spuria). Kochsalz, Jodkali und Phenolsulfophthalein werden normal, die Wasserzulage etwas geschädigt ausgeschieden. Diastasewerte im Bereich der Norm.

Fall 18. 34jähriger Schlossergehilfe. Obduktionsdiagnose: Tuberculosis chronica ulcerosa pulmonis dextri cum pleuritide purulenta chronica dextra. Ulcera tbc. membranae mucosae ilei. Tyrosis lymphoglandularum peribronchialium



mesenterialium retroperitonealium. Degeneratio amyloidea renum. Harn: bernsteingelb, sauer, spez. Gew. 1008, Mengen ca. 2 Liter, Essigsäurekörper negativ. Eiweiß nach Essbach 2—3‰, Euglobulin negativ, Blut negativ, Albumosen Spur. Sediment Leukocyten, ziemlich reichlich Wachszylinder, einzelne hyaline und feingranulierte Zylinder.

Versuch 1. VIII.

6 Uhr	40 g Somatose				
8 „	Harn	180	ccm,	Albumose stark	+
10 „	„	170	„	„	+
12 „	„	170	„	„	Spuren

Nach Injektion von 20 ccm 10 proz. Milchzuckerlösung wird innerhalb 11 Stunden kein Zucker im Harn ausgeschieden. Nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 240 ccm Harn sezerniert. 0,5 g Jodkali werden in 43 Stunden eliminiert, die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein hochgradig gestört.

Diastase d = 12,5, D = 16.

Amyloidose der Nieren bei chronischer Lungen- und Darmtuberkulose. Schwache spontane, starke alimentäre Albumosurie. Hochgradige Schädigung in der Ausscheidung von Phenolsulfophthalein, Milchzucker und Wasser, während Jodkali noch in normaler Zeit eliminiert wird. Sehr niedrige prozentuelle und absolute Diastasewerte.

Fall 19. 17 jähriger Schlosserlehrling. Obduktionsdiagnose: Empyema pleurae sin. chron. cum atelectasi totius fere pulmonis e compressione eximia. Periostitis ossificans costae III et IV totius sinistrae, Vulnus scissum spatii intercost. IV ex incisione. Hypoplasia cordis et aortae, Amyloidosis eximia lienis et levioris gradus renum et hepatis, Hypoplasia organorum genitalium Oedema chronicum scroti.

Harn: Mengen ca. 1 Liter, spez. Gew. 1012, Eiweiß stark positiv, Essbach 6—14‰. Essigsäurekörper negativ, Blut negativ, Euglobulin schwach positiv. Albumosen Spur. Sediment Schleim mit Leukocytendetritus, zahlreiche schmale lange hyaline Zylinder, vereinzelte granulierte und Epithelzylinder.

Versuch 25. VI.

8 Uhr	40 g Somatose				
10 „	Harn	130	ccm,	Albumosen	+
12 „	„	65	„	„	+
2 „	„	80	„	„	+

Nach Injektion von 20 ccm 10 proz. Milchzuckerlösung werden nur in der ersten Stunde geringe Mengen Zucker ausgeschieden, nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 190 ccm Harn ausgeschieden. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein normal. 0,5 g Jodkali werden in 38 Stunden eliminiert. Diastase d = 50, D = 75.

Amyloidose der Nieren bei tuberkulösem Empyem, spontane Albumosurie geringen Grades, offenbar durch das Empyem bedingt; deutliche Verstärkung derselben durch Somatosezufuhr. Die Ausscheidung

von Wasser und Milchzucker hochgradig geschädigt, von Jodkali und überraschenderweise auch von Phenolsulfophthalein normal.

Fall 20. 36jährige Kunstblumenarbeiterin. Obduktionsdiagnose: Tuberculosis ulcerosa pulmonis bilateralis, Amyloidosis lienis et renum et nephritis chronica. Harn 700 ccm, spez. Gew. 1018, Eiweißgehalt stark schwankend, meist sehr hoch. 3—14‰ Essbach. Blut negativ, Euglobulin negativ (1 mal untersucht). Sediment: granulierte und hyaline Zylinder.

Versuch 24. VI.

6 Uhr	40 g Somatose			
8 ,,	Harn	120 ccm,	Albumosen schwach	+
10 ,,	,,	40 ,,	,,	+
12 ,,	,,	40 ,,	,,	Spur

Nach Einnahme von 500 ccm Wasser, werden nur 88 ccm Harn sezerniert, die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein geschädigt.

Amyloidniere bei Tuberkulose, keine spontane, deutliche alimentäre Albumosurie. Die Ausscheidung von Wasser und Phenolsulfophthalein geschädigt.

Fall 21. 47jährige Frau. Obduktionsdiagnose: Phthisis tuberc. chron. ulcer. lobi super. pulmon. sinstr. cum tuberc. chron. dissemin. pulmon. utriusque. Synechia extensa pulmon. sin. Degen. adiposa myocardii. Amyloidosis lienis et praecipue renum. Hydrops anasarca. Keine tuberkulöse Geschwüre des Magendarmtraktes. Harn hellgelb, diffus trüb, spez. Gew. 1010, Eiweiß nach Essbach 3‰, Essigsäurekörper negativ, Blut negativ, Euglobulin negativ, Albumosen Spur. Sediment: reichlich hyaline und opake, zum Teil mit Leukocyten besetzte Zylinder.

Versuch 25. VII. (3 Wochen ante exitum).

7 Uhr	40 g Somatose			
9 ,,	Harn	180 ccm,	Albumosen stark	+
11 ,,	,,	90 ,,	,,	Spur

Diastase d = 25, D = 82,5.

Amyloidose der Nieren bei Lungentuberkulose. Die schwache spontane Albumosurie wird nach Somatosezufuhr deutlich stärker.

Fall 22. 60jährige Frau. Mutter an Wassersucht gestorben. Keine Kinderkrankheiten, mit 16 Jahren Cholera, mit 47 Jahren starke Genitalblutungen. Vor 2 Jahren Fraktur am linken Unterschenkel, kurz danach wurden Schwellungen beider Beine bis hinauf zur Schenkelbeuge bemerkt. Seit dieser Zeit sehr viel Urin, muß alle $^1/_2$ Stunden auch während der Nacht urinieren. Seit 8 Wochen sind auch die beiden oberen Extremitäten geschwollen, bestehen ferner Schmerzen in beiden Hand- und am rechten Ellbogengelenk. Potus negiert.

Blasse, heruntergekommene Pat., keine manifesten Zeichen von Lues, keine tabischen Symptome. Hochgradiges Ödem beider unteren Extremitäten sowie des Rumpfes, schwächeres der oberen Extremitäten; das Gesicht gedunsen. Teigige Schwellung des rechten Ellbogen- und linken Handgelenkes mit Beweglichkeitsbeschränkung derselben, sehr schmerzhaft. Herzbefund: Spitzenstoß im 5. Interkostalraum, 1 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, nicht hebend, nicht resistent, lageverschieblich. Rechte Herzgrenze 1 Querfinger nach außen vom rechten Sternalrand. Reine Herztöne, der 2. Aortenton nicht klingend. A. radialis geschlängelt, die Wand verdickt, Puls rhythmisch 96, R.R. 190. Lunge leichtes



Emphysem, Abdomen o. B. Harn: Mengen zwischen 800 und 1400, spez. Gew. um 1010 fixiert, Eiweißmengen stets hoch, Essbach 6—12 pro Mille. Blut nativen Euglobulin positiv. Sediment sehr spärlich, ganz vereinzelte Bruchstücke von granulierten Zylindern. Wassermannsche Reaktion im Blut sowie im negativen Harn komplett positiv. Während der Spitalsbehandlung zeitweise ausgesprochene urämische Symptome, keine wesentliche Veränderung der Ödeme und des Harnbefundes. Eine spezifische Therapie wird von der Pat. verweigert.

Versuch 5. VI.

11 Uhr	20 g Somatose				
1 ,,	Harn	80	ccm,	Albumosen deutlich	+
3 ,,	,,	68	,,	,,	+
5 ,,	,,	70	,,	,,	Spur

Diastase d = 25, D = 18.

Die Ausscheidung von 0,5 g Jodkali ist erst in 144 Stunden beendet.

Es handelt sich offenbar um einen Fall von Amyloidschrumpfniere auf luetischer Basis. Für die luetische Natur der Nierenerkrankung spricht der stark positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion in Blut und Harn, für Amyloidose außer der Ätiologie, der Befund von Euglobulin im Harn. (Nach Zack und Necker[57]) bei Amyloidose der Nieren häufig, was wir nach eigenen Erfahrungen bestätigen können. Der negative Ausfall der Reaktion schließt allerdings Amyloidniere nicht aus). Ferner der exorbitant hohe Eiweißgehalt bei niedrigem spezifischem Gewicht und sehr spärlichem Sediment. Abweichend von den Erfahrungen von Bauer und Habietin[58]) finden sich in diesem Fall auch Veränderungen am Zirkulationssystem, speziell hoher Blutdruck.

Der Fall bot deutliche alimentäre Albumosurie, die Jodausscheidung stark verzögert, die Diastasewerte gering.

Fall 23. 16jähriger Drechslerlehrling. Mit 9 Jahren Diphtherie und Scharlach. Pat. lag 6 Wochen im Spital, wurde gesund entlassen. Seitdem bis auf einmal Angina immer gesund. Vor 2 Monaten traten Schmerzen in beiden Flanken auf, einige Zeit später wurde Eiweiß im Harn entdeckt. Kein Erbrechen, gute Appetenz, manchmal Kopfschmerz.

Schwächlicher Pat. mit infantilem Habitus. Starker Torus occipitalis, deutlich exzentrische Pupillen, Morellsches Ohr. Axillen nicht behaart, Genitale dem Alter entsprechend entwickelt. Muldenförmige Lordose der Lendenwirbelsäule. Blaßgelbliche Gesichtsfarbe, keine Ödeme. Atrophische Tonsillen. Thorax lang, schmal. Zwerchfellstand an der 6. Rippe, Lunge o. B. Herz: Spitzenstoß im 5. Interkostalraum in der Mamillarlinie, rechte Herzgrenze in der rechten Sternallinie, erster Ton an der Spitze gespalten, klappende 2. Töne. A. radialis eng, etwas rigide, Puls deutlich mit den Respirationsphasen wechselnd, 76 im Liegen, 84 im Stehen, 92 nach raschem Gehen. R.R. 110. Nieren nicht palpabel. Nachtharn: Essigsäurekörper negativ, Eiweiß negativ, Albumose Spürchen. Vormittagsharn nach mehrstündigem Umhergehen oder nach Knien bei lordotischer Haltung: Essigsäurekörper stark +, Eiweiß +, Essbach 1°/₀₀, Albumosen deutlich. Sediment Schleim, einzelne Leukocyten, ziemlich reichliche schmale granulierte Zylinder.



Versuch 14. VII.

9 Uhr 40 gr Somatose, darauf 8 Min. Knien in lordotischer Haltung
11 Uhr Harn 220 ccm, Albumosen schwach +, Eiweiß +
1 „ „ 250 „ „ „ +, „ +

Kochsalz wird in hoher Konzentration (bis 0,9%) der Einfuhr entsprechend ausgeschieden. 0,5 gr Jodkali werden in 50 Stunden eliminiert.

Diastase. Um den Einfluß des orthostatischen Moments auf die Diastaseausscheidung zu prüfen, wurde an aufeinanderfolgenden Tagen der zwischen 6 und 8 Uhr früh gelassene Harn einmal bei Bettruhe, das anderemal nach Herumgehen, immer nach vorheriger Entleerung der Blase und in nüchternem Zustande des Patienten untersucht. Liegeharn: Eiweiß —, d = 25. Harn nach Herumgehen: Eiweiß +, d = 100. Dieser Versuch wurde mit dem gleichen Resultat noch ein zweites Mal wiederholt.

Es handelt sich hier um eine Albuminurie von orthostatischem Typus. Nach einigen Wochen Spitalsaufenthaltes, währenddessen Patient nur zum geringsten Teil die vorgeschriebene Bettruhe einhielt, sind Eiweiß und Albumosen aus dem Harn auch beim Herumgehen oder Knien dauernd verschwunden. Mit Rücksicht auf den Scharlach in der Anamnese, auf den relativ reichlichen Befund von Zylindern im Beginne der Beobachtung und vor allem auf das rasche Verschwinden der orthostatischen Eiweißausscheidung möchten wir diesen Fall trotz des ziemlich ausgesprochenen Habitus eines Orthostatikers nicht als orthostatische Albuminurie sui generis, sondern als Ausklingen einer Nephritis in orthostatischem Typus auffassen. Interessant ist die spontane Albumosurie, die schon im eiweißfreien Liegeharn spurweise, in dem eiweißhaltigen Standharn deutlich vorhanden ist. Eine Verstärkung derselben durch Somatosezufuhr ließ sich nicht feststellen. In anderen Fällen von orthostatischer Albuminurie haben wir eine spontane Albumosurie nicht mehr beobachtet, wohl aber gelegentlich beim Abklingen einer Nephritis. Kochsalz wird gut, Jodkali etwas verzögert ausgeschieden, die Diastasekonzentration im Standharn ist 4 mal größer als die der korrespondierenden Portion des Liegeharns.

Fall 24. 25jähriges Dienstmädchen. Mehrere Kinderkrankheiten, Art derselben unbekannt, oft Halsentzündungen ohne Absceßbildung. Anfang Juni mit Mattigkeit, Kopfschmerz, Brechreiz und Herzklopfen erkrankt (Pat. soll schon als Kind wiederholt im Gesicht geschwollen gewesen sein, ebenso mit 16 Jahren geschwollene Füße gehabt haben). Seit mehreren Jahren Husten, manchmal mit gelblichem Auswurf, seit 3 Wochen Nachtschweiße. Am 12. Juli wurde vom Arzt Eiweiß festgestellt, nach einer Woche der gleiche Befund.

Schwächliche, anämische Pat., normale Temperaturen, keine Ödeme. Rechte Tonsille atrophisch, linke stark zerklüftet. Nonnensausen, Strumaknoten im Mittellappen. Lunge: über der rechten Spitze abgeschwächtes Atmen. Herzdämpfung schmal, reine Töne, keine Akzentuation. A. radialis eng, R.R. 88, Puls



rhythmisch, 90. Bei der Aufnahme im Ambulatorium enthält der Harn deutlich Eiweiß, kein Blut, im Sediment keine Nierenelemente. Am folgenden Tage nach Bettruhe der Harn eiweißfrei. Nach 5 Minuten Knien wieder deutlich Eiweiß, Essigsäurekörper negativ. Bei Wiederholen des Knieversuches einige Tage später läßt sich kein Eiweiß mehr nachweisen und ist späterhin (auch am Versuchstage), weder durch Knien in lordotischer Haltung noch durch Herumgehen zu provozieren. Während des Spitalaufenthaltes abendliche Temperatursteigerungen, wiederholt Anfälle von Tachykardie, Pirquet positiv. Leichte Polyurie.

Versuch 30. VI.

6 Uhr 40 g Somatose
8 „ 210 ccm, Eiweiß —, Albumosen schwach +
10 „ 130 „ Albumosen Spur

0,5 g Jodkali werden in 34 Stunden eliminiert, nach Zulage von 10 gr Kochsalz wird die Hauptmenge erst am 3. Tage ausgeschieden. Nach Aufnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 615 ccm Harn sezerniert, die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein ist sowohl im Liegen als beim Knien leicht geschädigt. Diastase: d = 50, D = 70.

Ähnliche Verhältnisse wie beim vorigen Falle. Auch hier Albuminurie von orthostatischem Typus, die jedoch schon nach einigen Tagen Bettruhe für die Dauer der Beobachtung verschwindet. Für eine vorangegangene Läsion der Niere spricht die frühere Erkrankung mit Ödemen. Auch muß man an einen Zusammenhang der Albuminurie mit der beginnenden Spitzenaffektion denken. Spontane Albumosurie wurde nicht beobachtet, wohl aber alimentäre. Jodkali und Wasser werden gut, die Kochsalzzulage und Phenolsulfophthalein etwas verzögert ausgeschieden. Der prozentuelle Diastasegehalt im Bereich der Norm.

Fall 25. 15jähriger Handelsangestellter. Mit 5 Jahren Nierenentzündung mit Wassersucht, lag 5 Wochen im Spital. Seither gesund. Am 16. August mit Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen erkrankt, seitdem Mattigkeit und Appetitlosigkeit, kurzer Atem, Stechen in der rechten Brustseite. Bei der Aufnahme besteht eine typische Pneumonie des linken Unterlappens, nach 3 Tagen Krise, normale rasche Rekonvalescenz. Keine pathologischen Veränderungen am Zirkulationsapparat, keine Ödeme. Bei der Aufnahme typischer Pneumonieharn, $1^1/_2$ Wochen nach der Krise ist der Harn im Liegen und nach Herumgehen eiweißfrei, während nach Knien in lordotischer Haltung reichlich Eiweiß und der Essigsäurekörper ausgeschieden werden. Keine Albumosurie, im Sediment keine renalen Elemente.

Versuch 2 Wochen nach der Krise.

11 Uhr 40 g Somatose, dann 5 Min. Knien in lordotischer Stellung.
1 „ Harn 50 ccm, Eiweiß +, $^1/_2{}^0/_{00}$ nach Essbach, Essigsäurekörper +, Albumose deutlich +.
3 Uhr Harn 50 ccm Albumose +.
5 „ „ 220 „ Eiweiß Spur, Albumose —.

0,5 g Jodkali wird in 36 Stunden ausgeschieden, nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 331 ccm Harn entleert. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein normal, Diastase d = 100.



Die Eiweißausscheidung beim Knien war auch mehrere Wochen später noch vorhanden.

Lordotische Albuminurie bei einem Patienten, der vor Jahren an Nephritis mit Ödemen gelitten hat. Ob dieselbe durch die interkurrente Pneumonie provoziert wurde oder schon früher bestand, konnte nicht eruiert werden. Während der Zeit der provozierten Albuminurie ist alimentäre Albumosurie nachweisbar. In liegender Stellung konnte der Versuch aus äußeren Gründen nicht wiederholt werden. Spontane Albumosurie ist nicht vorhanden. Jodkali und Phenolsulfophthalein werden normal, die Wasserzulage nicht vollständig ausgeschieden.

Fall 26. 53jährige Drechslersgattin. In der Jugend immer gesund, 1912 wegen Nephritis mit Ödemen der unteren Extremitäten in Spitalbehandlung. Danach Besserung und erst in den letzten Wochen wieder allmählich zunehmende Schwellung der unteren Extremitäten, Atemnot. Ein Partus, kein Abortus. Während der normalen Gravidität keine Ödeme.

Hochgradig adipöse Pat., Orthopnöe, Habitus apoplecticus. Starres Ödem der unteren Extremitäten und des Rumpfes, hochgradige Cyanose, Lungenemphysem mit chronischer Bronchitis. Herzdämpfung reicht nach links bis zwei Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, nach rechts zwei Querfinger rechts von der Sternallinie, an allen Ostien ein weiches systolisches Geräusch, über der Aorta am lautesten. 2. Aortenton klingend. A. radialis rigid, R. R. 215. Im Abdomen freie Flüssigkeit.

Harn: rötlichgelb, sauer, Mengen unter 1 l, spez. Gew. 1015, Eiweiß nach Essbach $3^0/_{00}$, Essigsäurekörper negativ, Blut negativ. Im Sediment reichlich teils hyaline, teils fein granulierte Zylinder, einzelne mit Epithelien bedeckt.

Versuch 11. IX.

6 Uhr	40 g Somatose,			
8 ,,	Harn	95 ccm,	Albumosen	+
10 ,,	,,	45 ,,	,,	+
12 ,,	,,	60 ,,	,,	Spuren

Diastase d = 50, D = 40.

Chronische hydropische Nephritis, kombiniert mit Stauung bei einer Fettleibigen. Der Typus der Nierenerkrankung nicht näher bestimmbar, da Patientin nur im Stadium der Dekompensation beobachtet wurde. Deutliche alimentäre Albumosurie.

Fall 27. 54jährige Hausiererin. Als Kind Typhus, keine Scarlatina, keine Anginen. Vor 4 Jahren Gelenkrheumatismus mit Affektion fast sämtlicher größeren Gelenke und Fieber. Seit 2 Jahren ermüdet Pat. sehr leicht und wird bei geringen Anstrengungen kurzatmig. Seit 2 Monaten Schwellung der unteren Extremitäten. Häufig Kopfschmerzen und Erbrechen. 1 Partus, kein Abortus, seit 5 Jahren Menopause. Potus negiert.

Kräftige, adipöse Pat. mit Potatorenhabitus. Gesicht gerötet, die Skleren subikterisch, deutliche Cyanose und Dyspnöe. Starkes straffes Ödem der unteren Extremitäten. Herzbefund: Spitzenstoß etwas außerhalb der Mamillarlinie, im 5. Intercostalraum, hebend, resistent. Rechte Grenze am rechten Sternalrand. Schwache Hebung des unteren Sternalendes. An der Spitze und Basis blasendes systolisches Geräusch, der zweite Aortenton stark klingend. Pulsation im Jugulum,



Huchardsches Zeichen, Aortendämpfung nicht verbreitert. A. radialis tiefliegend, ihre Wand glatt, Puls rhythmisch, äqual, synchron, 84, R. R. 240. Lunge ohne Befund, Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen als glatter stumpfrandiger Tumor tastbar. Wassermann inkomplet positiv.

Harn: Mengen zwischen 800 und 1600, spez. Gew. 1007, Eiweiß nach Essbach 1‰, Blut negativ, im Sediment spärliche granulierte und hyaline Zylinder.

Versuch 17. VI.

10 Uhr	40 g Somatose				
12 ,,	Harn	260 ccm,	Albumosen	Spur	
2 ,,	,,	100 ,,	,,	,,	
4 ,,	,,	30 ,,	,,	—	

0,5 gr Jodkali werden in 52 Stunden eliminiert, Diastase d = 50, D = 75.

Ähnlich wie im vorigen Falle eine Kombination von Stauungsniere mit chronischer Nephritis. Der sehr stark erhöhte Blutdruck, vielleicht auch die Möglichkeit einer vorausgegangenen luetischen Infektion sprechen für eine Nephropathie auf vaskulärer Basis.

Fall 28. 35jährige Frau. Als Kind Masern und Diphtherie, vor 2 Jahren fieberhafter Gelenksrheumatismus, vor einem Jahr Lungenentzündung. Die jetzige Erkrankung begann im Dezember 1912 mit Anschwellung der Beine, Atemnot und Herzklopfen, Husten. Der Urin wurde spärlich und dunkel. 7 Partus, kein Abortus, Potus negiert.

Kleine, abgemagerte Pat., das Gesicht gedunsen, Ödem der unteren Körperhälfte, deutliche Cyanose und Dyspnöe. Dilatation der Venen am Halse. Herzbefund: Typische Mitralstenose mit Dilatation des rechten Ventrikels. Lungen: über den abhängigen Partien Rasseln. Im Abdomen etwas freie Flüssigkeit, Leber in der Mamillarlinie 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, derb, glatte Oberfläche. Harnmengen zwischen 800 und 1000 trotz Digitalis und Diuretin. Spez. Gew. 1008—1010. Eiweiß nach Essbach 3‰, Blut negativ, Sediment sehr spärlich, einzelne hyaline und granulierte Zylinder.

Versuch 1. VII.

7 Uhr	40 gr Somatose			
9 ,,	Harn	300 ccm,	Albumosen	deutlich +
11 ,,	,,	160 ,,	,,	+

Diastase d = 50, D = 50.

Dekompensierte Mitralstenose mit allgemeiner Stauung. Da der trotz Anwendung von Digitalis und Diuretin spärliche, farbstoffreiche Harn konstant ein für Stauungsharn auffällig niedriges spezifisches Gewicht aufweist, ist an eine Kombination von Stauungsniere mit chronischer Nephritis zu denken. Deutliche alimentäre Albumosurie.

Fall 29. 52jähriger Schuhmachermeister. Als Kind stets gesund. War früher fettleibig und soll noch vor 10 Jahren 102 kg gewogen haben. Im Laufe zweier Monate soll er dann um 40 kg abgemagert sein. 1904 Nierensteinkoliken mit Abgang von Blut und Steinen, 1905 wurde Zucker im Harn konstatiert. Seitdem fühlt sich Pat. stets matt, leidet oft an Kopfschmerzen und Schwindel, das Sehvermögen hat sich verschlechtert. Potus 4 l Bier, 1 l Wein täglich, Nikotinabusus.



Abgemagerter Pat. mit schlaffer Muskulatur, trockener Haut. Herzbefund: Spitzenstoß im 5. Intercostalraum $1^1/_2$ Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, resistent, nicht hebend, rechte Grenze (absolute Dämpfung) am linken Sternalrand. Reine Töne, 2. Aortenton klingend. Art. radialis gerade, Wand glatt; R. R. 180. Leber etwa 2 Querfinger unter dem Rippenbogen als glatter, mäßig derber Tumor tastbar, Milzpol palpabel, die rechte Niere undeutlich tastbar, leicht empfindlich. Augenhintergrund bis auf starke Pigmentation normal. Bei strenger Kost + 1 Aleuronatbrot ist Pat. zuckerfrei, im Harn kein Aceton. Harnmengen um 1800, spez. Gew. 1021, Essigsäurekörper Spur, Blut negativ, Eiweiß: Opalescenz, im Sediment ganz vereinzelte granulierte Zylinder.

Versuch 19. VII. 13.

7	Uhr	40 g Somatose			
9	,,	Harn	230	ccm, Albumosen	Spur
11	,,	,,	110	,, ,,	,,
1	,,	,,	30	,, ,,	—

Nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 312 ccm Harn entleert, 0,5 gr Jodkali in 48 Stunden eliminiert. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein geschädigt. Diastase d = 100, D = 220.

Chronische interstitielle Nephritis nach Nephrolithiasis bei einem Diabetiker. Spurweise alimentäre Albumosurie. Jodkali wird etwas verzögert ausgeschieden, die Ausscheidung von Wasser und Phenolsulfophthalein ist geschädigt. Bemerkenswert ist, daß die Diastasewerte, sowohl was Konzentration als absolute Menge anbelangt, hoch sind, da nach mehreren Angaben in der Literatur beide hier vorliegenden Krankheitsprozesse, Nephritis und Diabetes, zu niedrigen Diastasewerten disponieren sollen.

Fall 30. Auch in diesem Falle, einer 55jährigen Frau, handelt es sich um leichten Diabetes mit Albuminurie. Es bestanden keine Veränderungen am Zirkulationsapparat, der Blutdruck war nicht erhöht. Harn 1600 ccm, spez. Gew. 1035, Eiweiß nach Essbach $^1/_2{}^0/_{00}$, Zucker 2,6%, Aceton schwach positiv, im Sediment keine renalen Elemente.

Versuch 12. VI.

6	Uhr	früh 40 g Somatose			
8	,,	Harn	360	ccm, Albumosen	Spur
10	,,	,,	210	,, ,,	,,
12	,,	,,	50	,, ,,	—

Die Albuminurie dürfte in diesem Fall, da Zeichen von Nierenschrumpfung nicht vorlagen, wahrscheinlich auf degenerativen Nierenprozessen beruhen. Daß der Diabetes als solcher nicht immer alimentäre Albumosurie bedingt, zeigt der folgende Fall.

Fall 30a. Diabetes mellitus, mittelschwere Form, Harn 1600 ccm, Eiweiß negativ, Zucker 1,4%, Aceton Spur.

Versuch.

6	Uhr	40 g Somatose			
8	,,	Harn	170	ccm, Albumose	—
10	,,	,,	245	,, ,,	—

Schließlich sei noch der folgende Fall (31) angeführt, bei dem es sich um eine renale Hämaturie handelte, deren Natur wegen der Kürze der Beobachtungszeit nicht geklärt werden konnte. Es handelte sich um einen 35jährigen Italiener, der unter den Zeichen eines akuten Pfortaderverschlusses in das Spital aufgenommen wurde. Gleichzeitig mit diesen Symptomen war eine starke Hämaturie aufgetreten. Der dunkelbraune Harn enthielt reichlich Blut und Eiweiß, Essbach $4^0/_{00}$, Albumosen schwach +, im Sediment ausgelaugte rote Blutkörperchen, massenhafte Blutkörperchendetritus, Hämatinschollen, vereinzelte Blutkörperchenzylinder; der in üblicher Weise vorgenommene Somatoseversuch ergab keine sichere Verstärkung der schon von vornherein vorhandenen Albumosurie. Pat. wurde wider Erwarten schon nach 2 Tagen von seinen Angehörigen aus dem Spitale genommen, so daß eine sichere Diagnose nicht gestellt werden konnte.

Negative Fälle.

Fall 32. 62jähriger Rostputzer. Als Kind Variola, keine Scarlatina, keine Angina. Mit 31 Jahren Pneumonie, sonst gesund. Herbst 1912 mit Atembeschwerden, Druck in der Herzgegend und Ödem der unteren Extremitäten erkrankt. Lag im Spital mit der Diagnose chronische Nephritis. Im Winter darauf wieder arbeitsfähig, jetzt (Mai 1913) neuerlich mit den gleichen Beschwerden erkrankt. Potus früher 4—5 l Bier, später etwa 1 l Wein täglich, Tee mit Rum. Starker Raucher.

Blasser, mäßig dyspnoischer Patient mit trockener, welker Haut. Geringes Ödem an den unteren Extremitäten, normale Temperaturen. Keine Veränderungen am Augenhintergrunde. Herzbefund: Spitzenstoß 1 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie tastbar, resistent. Systolische Einziehung des unteren Sternalendes, rechte Herzgrenze $1^1/_2$ Querfinger nach außen vom rechten Sternalrand. An der Spitze ein weiches, systolisches Geräusch, der 1. Ton nicht hörbar. Am Erbschen Punkt und über dem oberen Sternum ein langgezogenes rauhes systolisches Geräusch, der 2. Aortenton klingend. A. radialis stark geschlängelt, rigid, Puls rhythmisch, 96, R. R. 185. Huchardsches Zeichen, die Aortendämpfung verbreitert, Oliver-Cardarelli positiv. Im Röntgenbild Verbreiterung des Herzschattens nach beiden Seiten, Verbreiterung der Aorta ascendens und des Bogens. Wassermann negativ.

Harn 1100 ccm, spez. Gew. 1012, Essigsäurekörper Spur, Albumen schwach positiv. Sehr spärliches Sediment.

Versuch 26. VI.

9	Uhr	40 g Somatose			
11	,,	Harn	210 ccm,	Albumosen	—
1	,,	,,	70 ,,	,,	—
3	,,	,,	110 ,,	,,	—

0,5 gr Jodkali werden in 42 Stunden ausgeschieden, nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 383 ccm Harn entleert. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein geschädigt, Diastase d = 25, D = 27,5.

Chronische interstitielle Nephritis bei Aortitis und Arteriosklerose der peripheren Arterien. Keine alimentäre Albumosurie, die Ausscheidung von Jodkali normal, die des Wassers leicht und die des Phenolsulfophthalein stärker geschädigt. Absolute und prozentuelle Diastasenwerte niedrig.



Fall 33. 34jähriger Fleischhauer. Als Kind Masern. Vor 7 Jahren erkrankt an einem Nierenleiden mit Schwellung der unteren Extremitäten; lag 7 Wochen zu Bett. Seit damals häufig Kopfschmerzen, seit 2 Monaten kurzatmig bei der Arbeit, öfters Herzklopfen, häufiger Brechreiz, bisweilen Erbrechen. Potus 3—4 l Wein täglich, Bier und Schnaps unregelmäßig. Keine Anginen.

Großer, kräftiger Pat., blaß, die Acra kühl, leicht cyanotisch, Lippenschleimhaut livid. Acne rosacea der Nase. Bulbi protrundiert, das Gesicht etwas gedunsen. Zirkulationssystem: Spitzenstoß im 5. Intercostalraum 3 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, verbreitert, hebend, resistent. Rechte Herzgrenze $2^1/_2$ Querfinger nach außen vom rechten Sternalrand. Reine Töne, der 2. Aortenton klingend, akzentuiert, der 2. Pulmonalton ebenfalls laut. Leber als glatter derber Tumor, 3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Keine Ödeme, Temperatur normal. A. radialis geschlängelt, rigid, die Wand verdickt, R. R. 200. Puls rhythmisch, 96. Harnmengen gegen 2 l, spez. Gew. um 1012 fixiert, Eiweiß nach Essbach 1—2%, Blut negativ. Essigsäurekörper negativ. Sediment sehr spärlich, ganz vereinzelte hyaline Zylinder. Wassermann negativ.

Versuch 10. VI.

10 Uhr 40 g Somatose
12 ,, Harn 390 ccm, Albumosen —
2 ,, ,, 240 ,, ,, —

Chronische interstitielle Nephritis mit starker Herzhypertrophie und Blutdrucksteigerung. Keine alimentäre Albumosurie.

Fall 34. 44jähriger Hilfsarbeiter. Als Kind Variola. Wiederholt fieberhafte Anginen. 1903 wegen Struma operiert. Seit 3 Jahren leidet er an Kopfschmerzen, ferner häufig Magenüblichkeiten, Aufstoßen. Gefühl von Pulsation im Kopfe. Hat im letzten Vierteljahr um etwa 5 kg abgenommen. Starker Durst, muß häufig, namentlich in der Nacht, urinieren. Potus negiert.

Kräftiger Pat. von mittlerem Ernährungszustand. Keine Ödeme. Herz: Spitzenstoß im 5. Intercostalraum, 1 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, resistent. Reine Töne, klingender 2. Aortenton, A. radialis stark geschlängelt, rigide, R. R. 155. Harnmengen gegen 2 l. Harn sehr licht, spez. Gew. 1013, Eiweiß nur in Spuren, in dem spärlichen Sediment granulierte Zylinder. Wassermann negativ.

Nach Einnahme von 40 g Albumose in den folgenden Stunden keine Albumosurie. Diastase d = 25, D = 55.

Chronische interstitielle Nephritis mit arteriosklerotischen Veränderungen der peripheren Arterien. Keine alimentäre Albumosurie. Diastasewerte niedrig.

Fall 35. 57jähriger Schriftsetzer. Als Kind Blattern. Mit 20 Jahren ein Messerstich in die rechte Thoraxhälfte mit Pleuraverletzung. Vor 6 Jahren eine als Gelenkrheumatismus bezeichnete Affektion mit Schmerzen und Schwellung besonders der kleinen Fingergelenke. (Bleigicht?) Wiederholt im Winter Bronchitiden. Frühjahr 1913 mit Schwellung der unteren Extremitäten, Atemnot, Husten und Brechreiz erkrankt. Potus 4 l Bier täglich, starker Nicotinabusus.

Großer kräftiger Mann, keine Kopfschmerzen, Habitus apoplecticus. Das Gesicht dunkelblau-rot, Schleimhäute dunkelviolettrot verfärbt. Zahl der roten Blutkörperchen 8 Millionen. Mäßiges Ödem der unteren Extremitäten. Faßförmiger Thorax, Emphysem mit chronischer Bronchitis. Herzbefund: Linke Grenze 1 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, rechte Grenze 1 Querfinger nach außen vom



rechten Sternalrand. An der Spitze ein systolisches Geräusch, der 2. Ton an der Aorta gespalten, klingend. A. radialis geschlängelt, rigid, R. R. 150, Puls rhythmisch, äqual, 120. Abdomen stark aufgetrieben, enthält etwas freie Flüssigkeit, Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen als derber Tumor mit leicht unebener Oberfläche tastbar, Milzpol eben tastbar. Wassermann negativ. Harnmengen 2 bis $2^1/_2$ l, spez. Gew. 1010. Essigsäurekörper negativ, Eiweiß schwach positiv, Blut negativ. Sediment spärlich, ganz vereinzelte granulierte Zylinder. Nach Einnahme von 40 g Somatose werden in den folgenden Stunden keine Albumosen im Harn ausgeschieden. 0,5 g Jodkali werden in 40 Stunden eliminiert. Diastase d = 100, D = 140.

Chronische interstitielle Nephritis (Bleischrumpfniere), keine alimentäre Albumosurie, die Ausscheidung von Jod und die Diastasewerte normal.

Fall 36. 62jähriger Platzmeister. Obduktionsdiagnose: Nephritis suppurativa haemorrhagica e cystitide purulenta chronica ex hypertrophia prostatae. Nephritis interstitialis chronica. Emphysema pulmonum chronicum bullosum, Dilatatio activa ventriculi sinistri et hypertrophia excentrica ventriculi dextri cordis, Endarteriitis chronica deformans aortae. Tumor lienis acutus.

Die nach der klinischen Beobachtung erst etwa 1 Woche vor dem Tode aufgetretene hämorrhagische Nephritis war zur Zeit des Versuchs (4 Wochen ante exitum) noch nicht vorhanden. Harnbefund zur Zeit des Versuches: Harn 2500 ccm, spez. Gew. 1008, Essigsäurekörper negativ, Eiweiß Spuren. Sediment sehr spärlich, vereinzelte granulierte Zylinder. Nach Einnahme von 40 g Somatose im Harn der nächsten 6 Stunden keine Albumosen nachweisbar, nach Injektion von 20 ccm 10proz. Milchzuckerlösung wird kein Zucker im Harn ausgeschieden. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein hochgradig gestört. Diastase d = 25, D = 62,5.

Zur Zeit des Versuchs bestand demnach nur eine unkomplizierte chronische interstitielle Nephritis. Keine alimentäre Albumosurie, die Ausscheidung von Milchzucker und Phenolsulfophthalein hochgradig gestört, der prozentuelle Diastasewert niedrig.

Fall 37. 45jähriger Drechslermeister. Keine Kinderkrankheiten; vor 14 Jahren soll er 6 Wochen mit Leberschwellung krank gelegen sein. Dann gesund bis vor 2 Jahren, wo sich allmählich Schmerzen in allen Extremitäten einstellten. Diese Schmerzen wechselten beständig ihren Sitz, es kam manchmal zur Schwellung einzelner Gelenke, Fieber bestand nicht. Damals wurde ein Herzfehler konstatiert. Seit 6 Wochen macht sich eine allmählich zunehmende Atemnot geltend, seit zwei Wochen besteht Schwellung der unteren Extremitäten. Starker Potus und Nicotinabusus.

Großer, blasser Pat. mit Zeichen der Abmagerung. Das Gesicht gedunsen, die Schleimhäute schlecht injiziert. Normale Temperaturen, Ödem der unteren Extremitäten und der Lendengegend. Subjektive und objektive Dyspnöe. Emphysem leichten Grades. Herzbefund: Linke Grenze ein Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, daselbst resistenter, nicht hebender Spitzenstoß im 5. Intercostalraum. Rechte Grenze $1^1/_2$ Querfinger nach rechts vom rechten Sternalrand, reine Töne, der 2. Aortenton akzentuiert. A. radialis geschlängelt, die Wand verdickt, Puls rhythmisch, 116, R. R. 170. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, glatt, derb, Milz tastbar. Wassermann negativ, Harnmengen 2—3 l, spez. Gew. 1005, Eiweiß schwach positiv, Blut negativ, sehr spärliches Sediment, in demselben vereinzelte hyaline und feingranulierte Zylinder. Nach Einnahme von 40 g Somatose werden in den nächsten 6 Stunden keine Albumosen im Harn ausgeschieden, d = 50, D = 55.



Chronische interstitielle Nephritis bei einem Potator, keine alimentäre Albumosurie.

Fall 38. 48jähriger Postamtsdiener. Auszug aus dem Sektionsbefund: Chronische interstitielle Nephritis. Hypertrophia excentrica ventriculi utriusque (Aorta glatt). Cirrhosis pancreatis. Niere annähernd normal groß mit vielen kleinen und einzelnen größeren Absumptionen der Rinde, Kapsel sehr schwer abziehbar, die innere Schichte an einzelnen Stellen fest adhärent. Beide Nieren ziemlich stark verfettet, besonders die linke. Der Pat. litt an schwerem Diabetes und ging unter urämischen Erscheinungen zugrunde. Der Harn enthielt reichlich Eiweiß, Essbach 2‰, Zucker 2,5%. Nach Einnahme von 40 g Somatose werden in 6 Stunden keine Albumosen ausgeschieden. Diastase d = 12,5.

Chronische interstitielle Nephritis mit fettiger Degeneration bei einem Diabetiker. Keine alimentäre Albumosurie, sehr niedriger prozentueller Diastasegehalt.

Fall 39. 57jährige Bedienerin. Früher gesund. Keine Scarlatina, keine Anginen. Februar 1912 mit Ulcus cruris und Lues papulocrustosa in Behandlung. 35 Einreibungen. Jetzt März 1913 neuerlich wegen Ulcus cruris Spitalsaufnahme. Leukoderma am Nacken, keine Zeichen manifester Lues. Gleich bei der Aufnahme finden sich im Harn 3‰ Eiweiß, granulierte und hyaline Zylinder, keine Ödeme, keine urämischen noch sonstigen Beschwerden von seiten der Niere. Zirkulationssystem: Linke Herzgrenze 1 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, rechte Grenze am rechten Sternalrand, die Aortendämpfung verbreitert, im Röntgenbild diffuse Dilatation der Aorta. Reine Töne, der 2. Aortenton klingt. A. radialis rigide geschlängelt, Puls rhythmisch, 120, R. R. 155. Lungen: Emphysem. Wassermann positiv. Harnmengen etwa 1500 (häufige Miktion in der Nacht). Während einer neuerlichen Einreibungskur geht der Eiweißgehalt des Urins auf 1‰ zurück.

Versuch: Nach Einnahme von 40 g Somatose werden in den nächsten 6 Stunden keine Albumosen im Harn ausgeschieden.

Albuminurie bei einer Pat. im Sekundärstadium der Lues. Der Rückgang derselben trotz Hg-Therapie, das Fehlen einer anderen Ätiologie, die geringen Beschwerden, die das Nierenleiden verursacht, sprechen für die luetische Natur des Nierenprozesses. Die Wassermannsche Reaktion im Harn wurde leider nicht ausgeführt. Während bei dem früher erwähnten Falle von wahrscheinlich luetischer Nierenerkrankung (Fall 13) spurweise Albumosurie auslösbar war, fehlt dieselbe hier. Außerdem besteht luetische Aortitis und arteriosklerotische Veränderungen der peripheren Gefäße.

Fall 40. 50jähriger Bäckergehilfe. Obduktionsdiagnose: Insufficientia valvul. aortae cum dilatatione aortae. Lues latens. Ödem der unteren Körperhälfte, Stauungsorgane. Harn rötlichbraun, spez. Gew. 1016, Eiweiß nach Essbach $^{1}/_{2}$‰, im Sediment einzelne granulierte Zylinder. Nach Einnahme von 40 g Somatose keine alimentäre Albumosurie, Diastase d = 50, D = 105.

Aorteninsuffizienz mit Stauungsniere, keine Nephritis. Keine alimentäre Albumosurie.

Fall 41. 45jährige Pfründnerin. Dekompensierte Mitralstenose und -insuffizienz, Stauungsalbuminurie. Harn trüb, starkes Uratsediment, spez. Gew. 1016, Eiweiß schwach positiv, im Sediment keine Nierenelemente. Nach Einnahme von 40 g Somatose keine alimentäre Albumosurie. d = 100, D = 50.

Fall 42. 20jährige Verkäuferin. Vater Potator, 6 Geschwister in den ersten Jahren gestorben, 2 davon an Fraisen, 1 Schwester leidet an kalten Abscessen und hat einen Wasserkopf. Mit 5 Jahren litt Pat. an Pneumonie, mit 7 Jahren an Diphtherie, mit 10 Jahren an Varicellen; keine Scarlatina. Vor 2 Jahren erkrankte sie mit Kreuzschmerzen, Kopfschmerzen und häufigem Erbrechen. Damals soll Nierenentzündung konstatiert worden sein. Seit damals sehr häufig Kopfschmerzen, oft Erbrechen, andauernde Müdigkeit. Keine Anginen.

Mittelgroß, grazil, die unteren Extremitäten relativ zu kurz, mäßig blaß. Starke Erregbarkeit der Vasomotoren. Keine Ödeme. Walnußgroße Struma des Mittellappens. Zirkulationssystem: Spitzenstoß im 6. Intercostalraum, $1^1/_2$ Querfinger innerhalb der Mamillarlinie, hebend, nicht resistent, rechte Grenze am linken Sternalrand, reine Töne, keine Akzentuation, im Jugulum keine Pulsation tastbar. A. radialis weich, sehr eng, schlecht gefüllt, Puls 76, deutliche respiratorische Arhythmie, R. R. 95. Lungengrenzen rechts vorne 7. Rippe, hinten beiderseits 12. Brustwirbel. Über der rechten Spitze verkürzter Perkussionsschall, unbestimmtes Atmen. Nieren nicht tastbar, die Nierengegend beiderseits druckempfindlich. Starke Lordose der Lendenwirbelsäule, Pedes plani. Pirquet positiv. Im Liegeharn niemals Eiweiß, nach Herumgehen Eiweiß stets deutlich positiv (auch bei mehrwöchentlicher Beobachtung), Essigsäurekörper schwach positiv, Blut negativ, Albumosen negativ. Essbach $2^0/_{00}$. Im Sediment keine renalen Elemente.

Nach Einnahme von 40 g Somatose scheidet Pat., obwohl sie herumgegangen ist, und im Harn Eiweiß auftritt, keine Albumosen aus. Nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden 575 ccm Harn sezerniert, 0,5 g Jodkali werden in 45 Stunden eliminiert, eine Zulage von 10 g Kochsalz wird im Laufe von 3 Tagen komplett ausgeschieden. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein sowohl im Liegen als beim Knien in lordotischer Stellung nur leicht geschädigt. Diastase d = 100, D = 100.

Orthostatische Albuminurie. Keine spontane oder alimentäre Albumosurie, die Ausscheidung von Kochsalz normal, die von Jodkali an der oberen Grenze der Norm, die Wasserzulage wird prompt eliminiert, bei Phenolsulfophthalein leichte Schädigung.

Fall 43. 14jähriges Dienstmädchen. Vater an Lungenleiden gestorben, Mutter nervenkrank, eine Schwester ebenfalls an Lungenleiden gestorben. Als Kind Masern, kein Scharlach, keine Anginen. Seit einigen Tagen Schmerzen in der rechten Lendengegend und im Kreuz, besonders beim Arbeiten. Öfters Kopfschmerzen. Menses im Januar und Februar dieses Jahres zum erstenmal, seitdem nicht mehr.

Dem Alter entsprechend groß, langer Oberkörper, im Verhältnis dazu kurze Beine. Mikrocephaler Schädel, Scapulae scaphoidae, Cubita valga, starke Genua valga, Pedes plani. Altkluger Gesichtsausdruck, lange spärliche Wimpern. Am ganzen Körper, besonders am Rumpf stark bräunlich pigmentiert. Keine Crines in den Axillen und am Genitale. Auffallend stark entwickelte drüsenreiche Mammae, die rechte stärker als die linke mit stark pigmentierten Areolen. Gotischer Gaumen; mehrere cariöse Zähne, die Tonsillen klein, atrophisch, einzelne erbsengroße Drüsen am Halse und vorderen Cucularisrande. Lunge: über der rechten Spitze etwas verschärftes Inspirium, sonst normaler Befund. Herz: Spitzenstoß innerhalb der Mamillarlinie, nicht hebend, normale Grenzen, reine Töne, keine Akzentuation. A. radialis nicht eng, etwas rigid, im Jugulum Pulsation. Puls



weich, deutliche respiratorische Arhythmie, Aschnersches Phänomen. R. R. 120. Rechte Niere tastbar, nicht beweglich, etwas druckempfindlich, Milzdämpfung 12 cm breit. Milzpol tastbar. Genitale o. B., nicht hypoplastisch. Pirquet positiv.

Im Nacht- und Liegeharn kein Eiweiß, nach 10 Minuten Knien in lordotischer Haltung Harn spez. Gew. 1007, Eiweiß reichlich, Essigsäurekörper positiv. Auch beim Herumgehen im Harne Eiweiß.]

Versuch 12. VIII. Nach Einnahme von 40 g Somatose und darauffolgendem Knien im Harn der nächsten Stunden keine Albumosen nachweisbar.

Orthostatische Albuminurie bei hypoplastischem Individuum. Keine spontane oder alimentäre Albumosurie.

Fall 44. 69jährige Näherin. Pyelonephritis mit geringer Glykosurie. Nach Einnahme von 40 g Somatose im Harn der nächsten 6 Stunden keine Albumosen. Eiweiß Essbach 2‰, Zucker 0,1%. Im Sediment zahlreiche granulierte Zylinder, Epithelien, Leukocyten, rote Blutkörperchen und Bakterien. Keine Veränderungen am Zirkulationsapparat. Keine spontane Albumosurie.

Fall 45. 32jährige Frau. Diagnose: Metritis, retrouterines Exsudat, Ren mobilis dexter, Pyelitis. Harn bernsteingelb, trüb, sauer. Essigsäurekörper negativ, Eiweiß positiv, Essbach unter 1/2%. Im Sediment massenhaft Epithelien, Leukocyten, keine renalen Elemente. Keine spontane noch alimentäre Albumosurie.

Fall 46. 47jähriger Schustergehilfe. Fieberhaftes Rezidiv eines Gelenksrheumatismus und frische Endokarditis, dabei Albuminurie. Harn 900 ccm, rötlichgelb, sauer, starkes Sedimentum lateritium. Spez. Gew. 1015, Albumen positiv, Blut negativ, im Sediment reichlich hyaline und granulierte Zylinder, Leukocyten. Albumosen negativ. Nach Einnahme von 40 g Somatose werden in den nächsten 6 Stunden keine Albumosen ausgeschieden.

Febrile Albuminurie bei Gelenkrheumatismus mit Endokarditis, ohne alimentäre Albumosurie.

Fall 47. 44jähriger Maschinenschlosser. Diagnose: Lymphogranulomatosis, Nephritis chronica. Keine Veränderungen am Zirkulationssystem, Harn rotbraun, sauer, Mengen 1400—2000, spez. Gew. 1014, Eiweiß anfänglich 6‰, zur Zeit des Versuchs nur Spuren. Gallenfarbstoff positiv, Urobilin positiv, Urobilinogen stark vermehrt.

Nach Einnahme von 40 g Somatose werden im Harn der folgenden 6 Stunden keine Albumosen ausgeschieden. Eine Kochsalzzulage von 10 g wird zum größeren Teil retiniert, die Ausscheidung von Milchzucker ist in 4 Stunden beendet; nach Einnahme von 500 ccm Wasser werden in 4 Stunden nur 96 ccm Harn entleert, 0,5 g Jodkali werden in 49 Stunden eliminiert. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein leicht geschädigt.

Albuminurie wahrscheinlich infolge degenerativer Veränderungen des Nierenparenchyms bei universaler Lymphogranulomatose. Keine alimentäre Albumosurie, die Ausscheidung von Wasser und Kochsalz stark, von Jod und Phenolsulfophthalein schwach geschädigt. Milchzucker wird in normaler Zeit eliminiert.

Fall 48. 50jähriger Fuhrwerksbesitzer mit großem Tumor der linken Niere. Die klinische Diagnose eines Hypernephroms wird durch die Operation bestätigt. Harn braunrot, sehr stark bluthaltig, Eiweiß stark positiv, im Sediment massenhaft rote gut gefärbte Blutkörperchen, ziemlich reichlich Leukocyten, vereinzelt



große, kubische nicht in Verbänden angeordnete Zellen, spärliche granulierte Zylinder. Nach Einnahme von 40 g Somatose keine Albumosurie.

Grawitz-Tumor der linken Niere mit starker Hämaturie. Keine alimentäre Albumosurie.

IV. Untersuchungen bei Erkrankungen der Leber.

Anhangsweise seien einige Beobachtungen mitgeteilt, die zu der Frage der hepatogenen Albumosurie in Beziehung stehen. Wir haben in der Einleitung erwähnt, daß Albumosurie bei Leberleiden gelegentlich gefunden wurde, daß es aber fraglich erscheint, ob derselben eine Sonderstellung zukommt, oder sie nicht vielmehr durch andere Ursachen, wie Gewebszerfall, Infektion usw., zu erklären ist, also eigentlich nur einen Spezialfall der Gruppe 1 (Albumosurie durch parenteralen Eiweißabbau) darstellt. Die Annahme Pacanowskis[12]), die Leber spiele beim Abbau (oder Aufbau) der ihr im Portalblut (wahrscheinlich normaliter nur in minimalen Mengen) zugeführten Albumosen eine wichtige Rolle, läßt sich auch nach dem heutigen Stande der physiologischen Forschung weder bejahen noch verneinen. Ist sie richtig, so müßte auch hier Überschwemmung des Darmkanals mit Albumosen deutliche Ausschläge geben, d. h. entweder eine spontane Albumosurie verstärken oder eine unter der Schwelle der Nachweisbarkeit liegende Albumosenausscheidung nachweisbar machen. Auch könnte Stauung im Pfortadergebiete an sich bei Fütterung von Albumosen den Gehalt des Blutes an diesen Substanzen soweit erhöhen, daß ein Teil durch die Niere ausgeschieden werden müßte. Ganz analoge Versuche mit tiefer stehenden Abbauprodukten des Eiweißes, nämlich mit Aminosäuren, sind schon früher von Glässner[59]) ausgeführt worden und haben ergeben, daß Leberkranke, speziell Cirrhotiker, im Gegensatz zu Gesunden oder anderen Kranken einen Teil der zugeführten Aminosäuren unverändert im Harn ausscheiden. Diese Versuche sind von Jastrowitz[60]), von Falk und Saxl[61]) und mit gewissen Einschränkungen auch von Damask[62]) bestätigt worden.

Wir haben bei einer allerdings noch geringen Zahl von Lebererkrankungen verschiedener Art ganz in gleicher Weise wie oben geschildert Somatose verfüttert und im Harn nach Albumosen gesucht. Wie gleich vorausgeschickt sei, wurde in keinem Fall spontane oder alimentäre Albumosurie beobachtet. Die Fälle sind im folgenden aufgezählt.

Nr. 49. Atrophische Lebercirrhose mit Ascites. Harn eiweißfrei, keine Albumosen, nach 40 g Somatose keine Albumosurie.

Nr. 50. Atrophische Lebercirrhose mit Ascites, Harn frei von Eiweiß und Albumosen, keine alimentäre Albumosurie.

Nr. 51. Hanotsche Cirrhose, Ikterus, kein Ascites, im Harn kein Eiweiß, keine Albumose, Gallenfarbstoff und Urobilin positiv. Keine alimentäre Albumosurie.

Nr. 52. Icterus catarrhalis, Harn frei von Eiweiß und Albumosen, keine alimentäre Albumosurie.

Nr. 53. Ikterus bei akutem Steinverschluß des Ductus choledochus, im Harn etwas Eiweiß, keine Albumosen, keine alimentäre Albumosurie.

Nr. 54. Primäres Lebercarcinom mit Peritonealmetastasen, cyanotische Induration der Nieren, Ascites, kein Ikterus. Im Harn etwas Eiweiß, keine Albumosen. Keine alimentäre Albumosurie.

Auch bei je einem Falle von Gallenblasencarcinom, Cholangitis suppurativa und Cholelithiasis wurden Albumosen vermißt.

V.

In den folgenden beiden Tabellen (s. S. 351—355) sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen an Nierenkranken zusammengestellt.

Tabelle I enthält die Fälle mit positiver alimentärer Albumosurie, Tabelle II die negativen. Von den positiven Fällen kommen jedoch für die folgende Betrachtung in Wegfall: Fall 17, eine tuberkulöse Pyelonephritis, die schon vor dem Versuch eine schwache Albumosurie aufwies, welche nach der Somatoseeinnahme keine Verstärkung erfuhr. Da der Harn reichlich Leukocyten enthielt, handelte es sich hier wohl um Albumosuria spuria. Ferner die Fälle 15, 16 und 18, alle 3 Lungen- und Darmtuberkulosen, bei denen ebenfalls spontane Albumosurie geringen Grades bestand, die zwar nach Albumosenzufuhr deutlich stärker wurde, von der es aber offen gelassen werden muß, ob dieser Anstieg durch die Darmgeschwüre oder die Nierenaffektion bedingt ist. Endlich scheiden noch die Fälle 23 und 31 (orthostatische Albuminurie nach Nephritis resp. renale Hämaturie unbekannter Art) aus, weil bei beiden keine sichere Zunahme der schon vorher deutlichen Albumosurie durch die Somatosezufuhr festzustellen war. Wir haben somit unter 48 untersuchten Fällen von Nierenerkrankungen verschiedener Art 25, d. i. 52%, mit sicherer alimentärer Albumosurie gefunden. Ein Blick auf die Kolonne 2, in der die speziellen Diagnosen verzeichnet sind, zeigt, daß gewisse Beziehungen zwischen der Art der Nierenerkrankung und dem Ausfall des Albumoseversuches bestehen. So finden wir unter den negativen Fällen sieben mit dem typischen klinischen Bilde der chronischen interstitiellen Nephritis, wie es durch die starken Veränderungen am Zirkulationsapparat, den eiweißarmen diluierten Harn usw. charakterisiert wird. Ob es sich in allen diesen Fällen um primär auf vasculärer Basis entstandene Nephropathien handelt (Nephropathia chronica circulatoria nach Aschoff), die in neuerer Zeit besonders von Jores[63]), Fahr[64]) u. a. von den entzündlichen Nierenerkrankungen schärfer abgetrennt werden, also um genuine oder arteriosklerotische Schrumpfnieren, läßt sich mangels anatomischer und histologischer Befunde natürlich nicht entscheiden. Für einige dieser Fälle ist es jedenfalls wahr-

Fortsetzung S. 355.



Tabelle I.

Nr.	Krankheit	Albumosurie aliment.	Albumosurie spontan.	NaCl	Jod-kalium	Wasser	Phenolsulf.	Diastase	Milchzucker	Euglobulin	Eiweiß nach Essbach
1	Nephr. haemorrh. acuta .	+	0	geschädigt	46 h	normal	geschädigt	d = 25 D = 45	—	—	3‰ zur Zeit des Versuch. unter ½‰
2	" " "	+	0	—	38	normal	normal	d = 25 D = 40	—	—	3—4‰
3	" " "	+	0	normal	47	leicht geschädigt	leicht geschädigt	—	normal	—	2‰
4	Nephr. haemorrh. chron. .	+	0	—	96	—	—	d = 50 D = 40	—	negativ	1‰
5	" " "	Spur	0	normal	74	normal	geschädigt	—	geschädigt	negativ	2—5‰
6	Subakute hämorrh. Nephr.	+	0	geschädigt	48	—	geschädigt	—	—	—	2‰
7	Ak. häm. Nachschub bei chron. int. Nephritis . .	+	0	geschädigt	58	normal	geschädigt	d = 25 D = 22,5	geschädigt	negativ	4‰
8	Ak. häm. Nachschub bei chron. Nephritis . . .	+	0	geschädigt	59	normal	geschädigt	d = 12,5 D = 27,5	—	—	½‰
9	Chron. parenchym. Nephritis	+	0	schwach geschädigt	50	normal	geschädigt	d = 25 D = 55	normal	—	3—6‰
10	Nephr. parenchym. subakut	+	0	normal	53	—	—	d = 100 D = 95	—	—	1‰
11	Chron. parenchym. Nephritis	Spur	0	—	—	—	—	d = 50 D = 20	—	—	1‰



Tabelle I (1. Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Albumosurie aliment.	Albumosurie spontan.	NaCl	Jod-kalium	Wasser	Phenolsulf.	Diastase	Milchzucker	Euglobulin	Eiweiß nach Essbach
12	Nephr. chron. mixta . .	+	0	—	—	—	—	d = 25 D = 72,5	—	—	6 ‰
13	Chron. Nephr. bei Lues	Spur	0	—	—	—	—	—	—	—	1 ‰
14	Nephr. chron. parenchym. bei Tbk.	+	0	geschädigt	46 h	geschädigt	geschädigt	d = 25 D = 27,5	normal	negativ	2 ‰
15	Degenerat. adipos. renum bei Tbc. pulm. et intestini	+	Spur	—	—	—	—	—	—	negativ	deutlich positiv
16	"	+	Spur	—	—	—	—	—	—	negativ	gering
17	Pyelonephr. tuberculosa .	Spur	Spur	normal	36	geschädigt	normal	d = 50 D = 55	—	negativ	1 ‰
18	Amyloidniere bei Tbc. pulmon. et intestini . . .	+	Spur	—	43	geschädigt	stark geschädigt	d = 12,5 D = 16	geschädigt	negativ	2—3 ‰
19	Amyloidniere bei tbc. Empyem	+	Spur	—	38	stark geschädigt	normal	d = 50 D = 75	stark geschädigt	positiv	immer hoch bis 14 ‰
20	Amyloidniere bei Tbc. pulmon.	+	0	—	—	geschädigt	geschädigt	—	—	negativ	bis 14 ‰
21	"	+	Spur	—	—	—	—	d = 25 D = 82,5	—	negativ	3 ‰

Tabelle I (2. Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Albumosurie aliment.	Albumosurie spontan.	NaCl	Jod-kalium	Wasser	Phenolsulf.	Diastase	Milchzucker	Euglobulin	Eiweiß nach Esbach
22	Amyloidschrumpfniere auf luetischer Basis	+	0	—	144 h	—	—	d = 25 D = 18	—	positiv	6—12 ‰
23	Orthostatische Album. nach Nephritis	+	+	normal	50	—	—	d (liegend) 25, d (stehend) 100	—	—	1 ‰
24	„	+	—	geschädigt	34	normal	leicht geschädigt	d = 50 D = 70	—	—	—
25	„	+	0	—	36	geschädigt	normal	d = 100	—	—	—
26	Nephr. chron. kombiniert mit Stauung	+	0	—	—	—	—	d = 50 D = 40	—	—	3 ‰
27	Nephr. interstit. chron. mit Stauung	Spur	0	—	52	—	—	d = 50 D = 75	—	—	1 ‰
28	Stauungsniere (m. Nephritis?)	+	0	—	—	—	—	d = 50 D = 50	—	—	3 ‰
29	Diabetes mit chron. interstit. Nephritis	Spur	0	—	48	geschädigt	geschädigt	d = 100 D = 220	—	—	Spur
30	Diabetes mit Albuminurie	Spur	0	—	—	—	—	—	—	—	1/2 ‰
31	Renale Hämaturie unbekannter Art	+	+	—	—	—	—	—	—	—	4 ‰

Tabelle II.

Nr.	Krankheit	Albumosurie aliment.	Albumosurie spontan.	NaCl	Jodkalium	Wasser	Phenolsulf.	Diastase	Milchzucker	Eiweiß nach Essbach
32	Nephr. interstit. chron.	0	0	—	42h	geschädigt	geschädigt	d = 25 D = 27,5	—	unter ½ ‰
33	„ „ „	0	0	—	—	—	—	—	—	1—2 ‰
34	„ „ „	0	0	—	—	—	—	d = 25 D = 55	—	Spur
35	„ „ „	0	0	—	40h	—	—	d = 100 D = 140	—	Spur
36	„ „ „	0	0	—	—	—	stark geschädigt	d = 25 D = 62,5	stark geschädigt	Spur
37	„ „ „	0	0	—	—	—	—	d = 50 D = 55	—	Spur
38	Diabetes mit chron. interstitieller Nephr. u. fettiger Degeneration	0	0	—	—	—	—	d = 12,5	—	1—2 ‰
39	Chron. (luetische?) Nephritis . .	0	0	—	—	—	—	—	—	1 ‰
40	Stauungsniere	0	0	—	—	—	—	d = 50 D = 105	—	½ ‰
41	„ „	0	0	—	—	—	—	d = 100 D = 50	—	unter ½ ‰
42	Orthostatische Albuminurie . . .	0	0	normal	45h	normal	leicht geschädigt	d = 100 D = 100	—	2 ‰
43	„ „	0	0	—	—	—	—	—	—	—
44	Pyelonephr. bei Diabetes . . .	0	0	—	—	—	—	d = 50 D = 85	—	bis 2 ‰
45	Pyelitis	0	0	—	—	—	—	—	—	unter ½ ‰



Tabelle II (Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Albumosurie aliment.	Albumosurie spontan.	NaCl	Jod-kalium	Wasser	Phenolsulf.	Diastase	Milchzucker	Eiweiß nach Essbach
46	Febrile Albuminurie b. Gelenkrheumatismus	0	0	—	—	—	—	—	—	unter $^1/_2$ ‰
47	Degeneratio renum bei Lymphogranulomatose	0	0	geschädigt	49^h	geschädigt	leicht geschädigt	—	normal	2—6 ‰, im Versuch Spur
48	Grawitz-Tumor der linken Niere, Hämaturie	0	0	—	—	—	—	—	—	stark +

scheinlich; bei der Mehrzahl lagen auch arteriosklerotische Veränderungen der peripheren Gefäße vor. Dagegen enthält die Tabelle der positiven Befunde höchstens 2 Fälle von chronischer interstitieller Nephritis, und auch diese sind keine reinen. Bei Nr. 29, die klinisch das Bild einer chronischen interstitiellen Nephritis bot und im Versuch Spuren von Albumose ausschied, gingen dem Nierenleiden Attacken von Nephrolithiasis voraus, handelt es sich also wahrscheinlich um sekundäre Schrumpfniere auf entzündlicher Basis. Außerdem war dieser Fall mit Diabetes mellitus kompliziert. Da ein zweiter Fall von Diabetes mit Albuminurie, wahrscheinlich auf degenerativer Basis, gleichfalls spurweise alimentäre Albumosurie darbot (Nr. 30), ist die Möglichkeit eines prädisponierenden Einflusses des Diabetes auf die Albumosurie nicht auszuschließen (Beziehungen des inneren Sekretes des Pankreas zum intermediären Eiweißstoffwechsel?). Drei weitere Fälle von Diabetes verliefen allerdings negativ. Bei Fall 27, einer Kombination von Stauungsniere mit Nephritis, ist das zugrunde liegende Nierenleiden möglicherweise eine arteriosklerotische Schrumpfniere. Auch hier nur Spuren von alimentärer Albumosurie.

Andererseits finden wir alle Fälle von akuter, subakuter und chronischer hämorrhagischer Nephritis auf der positiven Tabelle. Daß die Blutbeimengung als solche nicht den positiven Ausfall des Albumosenversuches verschuldet, zeigt Fall 48, ein Neoplasma der Niere, bei dem trotz sehr starker Hämaturie keine alimentäre Albumosurie nachweisbar war. Denkt man an die großen Blutmengen, die man verarbeiten muß, um im Blut auch unter günstigen Bedingungen Spuren von Albumosen nachzuweisen, so entfällt diese Deutung schon

von vornherein. Ferner finden sich unter den positiven Fällen 5 mit dem klinischen Bilde der chronischen parenchymatösen Nephritis, denen anatomisch wahrscheinlich teils entzündliche Prozesse (diffuse Erkrankungen oder chronische Glomerulonephritiden), teils degenerative zugrundeliegen. Von negativen Fällen könnte man nur Fall 47 zu dieser Gruppe rechnen, eine Lymphogranulomatose mit starker Albuminurie, die allerdings zur Zeit des Versuches bis auf Spuren geschwunden war.

Amyloidose der Niere wies in allen untersuchten 5 Fällen, von denen allerdings Fall 18 aus den oben erwähnten Gründen ausscheidet, alimentäre Albumosurie auf. Davon handelte es sich in 4 Fällen um Amyloidose bei Tuberkulose, in einem um Amyloidschrumpfniere auf luetischer Basis. Auch in einem zweiten Fall von (nicht ganz sicher) luetischer Nephritis fiel der Versuch positiv aus, was mit Rücksicht auf die alten Angaben von Georges und Hugounenq über Albumosurien bei luetischer Nephritis bemerkenswert erscheint.

Einer besonderen Besprechung bedürfen die Fälle von alimentärer Albumosurie bei Tuberkulose. Es sind dies im ganzen 7 (Nr. 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21). Bei 3 derselben bestanden, wie schon erwähnt, gleichzeitig tuberkulöse Darmgeschwüre, so daß die Frage, ob es sich bei ihnen um renale oder enterogene Albumosurie handelt, nicht entschieden werden konnte. Von den vier anderen Fällen dagegen konnte bei 3 durch die Autopsie das Fehlen jeder Ulceration des Darmkanals festgestellt werden. Bei einem (Fall 14) fanden sich klinisch gar keine Anhaltspunkte für eine Darmerkrankung. Bei diesen Fällen ist also die alimentäre Albumosurie unzweifelhaft renalen Ursprungs. Hätte man hier aus dem positiven Ausfall des Somatoseversuches auf Darmgeschwüre geschlossen, wie dies Chvostek und Stromayr vorschlagen, so wäre dies eine Fehldiagnose gewesen. Es fragt sich nun umgekehrt, ob man nicht überhaupt auch die positiven Fälle von Chvostek und Stromayr als renale Albumosurie auffassen soll, da bei vorgeschrittener Tuberkulose degenerative Veränderungen der Nieren ungemein häufig sind. Unserer Ansicht nach wäre dies zu weit gegangen. In den Fällen der genannten Autoren wurden entweder nur Spuren oder gar kein Eiweiß ausgeschieden. In den Obduktionsbefunden ist nur bei einem Fall eine chronische Tuberkulose der rechten Niere verzeichnet, in den übrigen finden sich keine Angaben über die Nieren, haben also schwerere Veränderungen derselben jedenfalls gefehlt. Während in unseren positiven Fällen stets hochgradige Erkrankungen der Nieren bei reichlicher, zum Teil sogar sehr hoher Eiweißausscheidung vorlagen. Unseres Erachtens kann man also an der Existenz einer enterogenen Albumosurie festhalten, muß aber, was die diagnostische Verwertung derselben betrifft, sehr vorsichtig sein, und zumindest den Satz von Chvostek und Stromayr, daß positive alimentäre Albumosurie bei Tuberkulose für das Bestehen von



Darmgeschwüren spricht, durch den Zusatz ergänzen: wenn nicht ausgesprochene Nierenveränderungen und starke Albuminurie vorliegen.

Zwei Fälle von reiner Stauungsniere geben ein negatives Resultat, während der Versuch in 3 Fällen der Kombination Stauungsniere mit Nephritis positiv ausfiel. Ebenso verhielten sich negativ ein Fall von febriler Albuminurie und ein Nierentumor mit Hämaturie. Ferner 2 Fälle von orthostatischer Albuminurie, während 3 andere Fälle von orthostatischem Typus, bei denen jedoch offenbar Nierenerkrankungen vorausgegangen waren, positive Ausschläge gaben.

Die Deutung dieser alimentären Albumosurie bei Nierenerkrankungen erscheint nicht schwierig. Die in der Einleitung angeführten, hauptsächlich von Senator herrührenden Hypothesen lassen sich größtenteils gerade durch die alimentäre Natur dieser Albumosurie widerlegen. Wäre der pathologische Zerfall von Nierengewebe die Ursache, so müßte man häufiger bei Nierenerkrankungen spontane Albumosurie finden und wäre eine Verstärkung derselben durch vermehrte Zufuhr von Albumosen gar nicht wahrscheinlich. Unter allen unseren Fällen aber haben wir diesmal nur einen einzigen, der spontane Albuminurie aufweist, ohne daß andere Erkrankungen, wie Fieber, Tuberkulose usw. dafür verantwortlich gemacht werden können. Es ist dies Fall 23, der schon erwähnte orthostatische Albuminuriker nach abgelaufener Nephritis, der im eiweißhaltigen Standharn deutliche, aber auch im eiweißfreien Liegeharn Spuren von Albumosen aufwies. Eine sekundäre Bildung von Albumosen aus Harneiweiß ist durch die Versuchsanordnung ausgeschlossen. Enterogener Natur kann die alimentäre Albumosurie in unseren Fällen nicht sein, da keiner derselben zur Zeit des Versuches Darmstörungen aufwies und auch die Annahme eines von vornherein erhöhten Albumosengehaltes des Blutes, wie er von manchen Autoren bei Urämie gefunden wurde, kann für unsere Fälle nicht zutreffen, da die wenigsten derselben urämische Erscheinungen aufwiesen. Es bleibt vielmehr nur die eine natürliche Annahme übrig, daß die Niere bei bestimmten Formen von Nephritis für Albumosen durchlässiger wird. Die Spuren von Albumosen, die sich bei gewöhnlicher Kost im Blut finden, können zu einem nachweisbaren Übertritt in den Harn auch bei Nieren mit gesteigerter Durchlässigkeit für gewöhnlich nicht führen. Die dem analytischen Nachweise aber kaum zugängliche Anreicherung des Blutes an Albumosen, die nach Überschwemmung des Darmkanals mit dieser Substanz eintritt, reicht offenbar schon aus, um bei geschädigter, abnorm durchlässiger Niere Albumosen im Harn in nachweisbaren Mengen erscheinen zu lassen, während die gesunde Niere für dieses geringe Albumosenplus des Blutes noch dicht bleibt*). Die Verhältnisse liegen hier anscheinend ganz ähn-

*) Nach Halpern[66]) zeigen Kaninchen bei subcutaner Zufuhr von Albumosen erst nach höheren Dosen Albumosurie.



lich wie in den Versuchen, die Ascoli[65]) mit Verfütterung von Eiereiweiß angestellt hat. Die Niere Gesunder scheidet nach Genuß von 4 rohen Eiern kein Eiereiweiß im Harn aus, obwohl es im Blut mit den den chemischen an Empfindlichkeit allerdings weit überlegenen biologischen Methoden nachweisbar ist, während im Harn Nierenkranker (chronische nicht indurative Nephritis!) unter den gleichen Bedingungen bereits Eiereiweiß neben Serumeiweiß nachweisbar wird.

Wir sind also zu der Annahme berechtigt, daß die erkrankte Niere, wie für die Eiweißkörper des eigenen Blutes, auch für Albumosen durchlässiger wird. Dementsprechend sehen wir auch, wenn wir den letzten Stab der Tabellen, der die Höhe der Eiweißausscheidung angibt, betrachten, daß in allen Fällen, bei denen ein hoher Eiweißgehalt verzeichnet ist, auch alimentäre Albumosurie besteht (ebenso bei allen Fällen hämorrhagischer Nephritis). Doch ist starke Eiweißausscheidung keine notwendige Vorbedingung der Albumosurie, da auch Fälle mit niedrigem Eiweißgehalt positiv reagieren.

Die Tatsache, daß zwischen Höhe der Eiweißausscheidung und Hämaturie einerseits und alimentärer Albumosurie andererseits ein gewisser Parallelismus besteht, läßt die Annahme zu, daß der Ort der Ausscheidung für beide der gleiche sein dürfte. Ob dies die Glomeruli oder die Kanälchen sind, ist allerdings auch für Eiweiß und Blut bisher nicht sicher entschieden. Während ältere Anschauungen die Glomeruli als Ort der Eiweißausscheidung ansahen, sprechen manche neuere Beobachtungen dafür, daß auch Teile des tubulären Systems hier in Betracht kommen. Wenn die oft vorgebrachte und oft bekämpfte Annahme, das Eiweiß des Nephritikerharns stamme nicht aus dem Blut, sondern aus zugrunde gegangenem Nierengewebe, für die in letzter Zeit wieder M. H. Fischer eingetreten ist, noch einer Widerlegung bedarf, so geschieht dies durch Ascolis und unsere Versuche. Die erkrankte Niere ist für gewisse Kolloide des Blutes, sei es für artfremde wie Eiereiweiß oder Albumosen, sei es für die arteigenen Serumeiweißkörper abnorm durchlässig.

Die Funktionsprüfung mit verschiedenen kristalloiden Substanzen und mit Wasser, deren Resultate in den übrigen Kolonnen der Tabelle stehen, hat nichts ergeben, was für regelmäßige Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Albumosen und der normalen oder gestörten Ausscheidung dieser Stoffe sprechen würde. Jede einzelne dieser Substanzen wird in manchen Fällen positiver Albumosurie normal eliminiert, in anderen wieder ist ihre Ausscheidung gestört.

Auch die Erwartungen, die wir bezüglich der Ausscheidungsverhältnisse der Diastase als eines gleichfalls kolloiden Stoffes in dieser Hinsicht gehegt haben, haben sich nicht erfüllt. Im ganzen können wir die Angaben von Wohlgemuth[55]), Marino[56]) und Wynhausen[67]) be-



stätigen, daß die Menge und besonders die Konzentration der Diastase im Harn von Nephritikern meistens niedrig ist. Die gegenteiligen Befunde von Benczur[68]) sind offenbar dadurch zu erklären, daß er in der Mehrzahl der Fälle nicht 24stündigen Mischharn untersucht hat, da die Diastasekonzentrationen der einzelnen Tagesportionen stark schwanken. In Übereinstimmung mit Wynhausen halten wir die Werte für Konzentration für gleichmäßiger und charakteristischer als die für die Tagesmenge, da wir ebenfalls bei sehr wechselnden Tagesmengen die Konzentration der Diastase sich nicht ändern sahen. Werte über 50 für d finden wir bei eigentlichen Nephritiden nur 3 mal, dagegen sehr viele unter 50, einige sogar unter 25. Da die Diastasewerte des Serums von Nephritikern nach Benczur der Norm gegenüber eher erhöht sind, muß eine gewisse Konzentrationsunfähigkeit der Nieren für Diastase bei vielen Fällen von Nephritis vorliegen. Sicherlich ist aber die Menge der ausgeschiedenen Diastase noch von vielen anderen Umständen als der Funktionstüchtigkeit der Niere abhängig. Bestimmte Beziehungen zwischen den Werten für d und der Art der Nephritis haben auch wir nicht gefunden. Ebensowenig Beziehungen zum Ausfall des Albumosenversuches. Jedenfalls erhellt das eine aus den Diastaseversuchen, daß die erkrankte Niere nicht für jedes Kolloid durchlässiger wird. Auch die verschiedenen Eiweißkörper des Blutes werden ja nicht im gleichen Verhältnis wie sie im Serum vorkommen, ausgeschieden, sondern in von Fall zu Fall wechselnden Proportionen. Das Studium der Ausscheidung anderer, speziell anorganischer Kolloide bei Nierengesunden und Nephritikern erscheint von diesem Gesichtspunkte aus wünschenswert.

Die große Zahl von Arbeiten, die sich in den letzten Jahren mit dem funktionellen Verhalten der kranken Niere befaßt hat, hat für eine ganze Reihe kristalloider Substanzen Veränderungen der Ausscheidung im Sinne einer verminderten Durchlässigkeit der Niere erwiesen. Tatsachen, die auf eine erhöhte Durchlässigkeit der pathologisch veränderten Niere für gewisse Körper hinweisen würden, sind fast gar nicht beigebracht worden, was um so auffälliger erscheint, als gerade die klinische Grundtatsache der Nephritis, die Eiweißausscheidung, Ausdruck einer erhöhten Permeabilität des Filters für einen normalen Blutbestandteil zu sein scheint. Nur ganz wenige Befunde können wir hier namhaft machen. Zunächst den schon erwähnten Austritt von Eiereiweiß durch die geschädigte Niere nach Ascoli. Weiters Angaben von Winternitz[69]), nach denen per os verabreichtes Jodipin von gesunden Menschen nicht im Harn ausgeschieden wird, während es im Urin von Nephritikern (chronisch-parenchym. und hämorrhag. Nephritis, nicht bei chronisch-interstit. Nephritis!) in deutlich nachweisbaren Mengen erscheint. Also wiederum ein Fall erhöhter Durchlässigkeit für ein Kolloid, dem sich als 3. unser Befund der renalen alimentären Albumosurie anreiht. Auch



für Kristalloide kennen wir eine hierhergehörige Tatsache. Wir meinen die Fälle renaler Glykosurie, von denen einige durch Blutzuckerbestimmungen sichergestellte Beobachtungen in der neueren Literatur beschrieben sind; meist lagen gleichzeitig Nierenveränderungen vor. Gar nicht so selten scheint diese Form von Glykosurie nach den Untersuchungen von Nowak, Porges und Strisower[70]) in der Gravidität vorzukommen. Die Schwangerschaftsniere ist offenbar für Zucker häufig abnorm durchlässig. Schon früher konnte Pollak[71]) im Tierversuch zeigen, daß ein exquisites Nierengift, wie Uran, die Permeabilität der Niere für Traubenzucker erhöht.

Auch von dem Gesichtspunkt der Entlastung des Blutes von Stoffwechselschlacken erscheint uns der Befund erhöhter Durchlässigkeit der Niere für Albumosen bei manchen Formen von Nephritis bemerkenswert. Wenn auch nach den Untersuchungen von Hohlweg[72]) Albumosen an der Vermehrung des Reststickstoffes bei Urämie nicht beteiligt sein dürften (Obermayer und Popper[73]) fanden demgegenüber bei Nephritikern doch häufig abnorm hohe Werte für den durch Tannin fällbaren Stickstoff, in dem Albumosen und Peptone enthalten sind, vgl. auch die Angaben von Brugsch und Schumm), so könnten doch den Albumosen nahestehende, vielleicht noch kolloidale, höhere Eiweißabbauprodukte bei derselben eine Rolle spielen. Erfahrungen über die vermehrte oder verminderte Ausscheidungsfähigkeit der Niere für solche höhermolekulare Komplexe könnten dann auch prognostische Bedeutung gewinnen. Ob die Durchlässigkeit gewisser pathologischer Nieren (z. B. der Schrumpfnieren auf vasculärer Basis) für Albumosen nicht nur nicht erhöht, sondern gegenüber der Norm vermindert ist, können ja unsere Versuche nicht entscheiden. Diese Frage wäre einer Prüfung mit subcutaner Injektion von Albumosen und Feststellung der Reizschwellen (wenigstens im Tierversuch) zugänglich.

Die in Abschnitt IV mitgeteilten Versuche bei Leberkrankheiten hatten durchwegs ein negatives Resultat. In keinem der untersuchten Fälle haben wir spontane oder alimentäre Albumosurie nachweisen können, obwohl sich unter denselben verschiedenartige Affektionen der Leber wie atrophische und hypertrophische Cirrhose, Cholelithiasis, Icterus catarrhalis, Carcinoma hepatis usw. befanden. Auch Stauungsleber bedingt keine alimentäre Albumosurie, wie die Fälle 33, 35, 37 und 40 der Tabelle 2 beweisen. Wir haben somit die Befunde Bouchards[9]) nicht bestätigen können.

Berücksichtigen wir das im 1. Abschnitt beigebrachte Material, sowie die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen, so kommen wir zu folgender Einteilung der Albumosurien. 1. Albumosurie durch parenteralen Eiweißabbau (die frühere histiogene Form), 2. enterogene Albumosurie, 3. renale Albumosurie.



Was schließlich die diagnostische Bedeutung der Albumosenausscheidung im Harn betrifft, so muß dieselbe naturgemäß durch die Feststellung neuer Momente, die Albumosurie bedingen können, noch weiter als bisher eingeschränkt werden. So haben wir gesehen, daß der Befund einer alimentären Albumosurie nicht unter allen Umständen für die Diagnose ulcerativer Veränderungen im Magendarmkanal verwertbar ist, sondern auch durch Erkrankungen der Nieren bedingt sein kann. Trotzdem wollen wir nicht in Abrede stellen, daß unter Umständen der Befund von Albumosen im Harn z. B. bei Verdacht auf zentrale Pneumonie, bei der Frage nach Eiterherden usw. zur Stellung der Diagnose (unter Berücksichtigung aller Kautelen) mit Vorteil herangezogen werden kann.

Den Herrn Vorständen der II. medizinischen und der dermatologischen Abteilung des Krankenhauses, Herrn Doc. Dr. Freiherrn von Pfungen und Primarius Dr. Rusch, sage ich für die liebenswürdige Überlassung von Krankenmaterial meinen besten Dank.

Literaturverzeichnis.

1. Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1897. S. 353.
2. Senator, Med. Woche 1902, S. 156.
3. v. Aldor, Berliner klin. Wochenschr. 1899, S. 764 u. 785.
4. Finigan, D. O. Connel, Inaug.-Diss. Berlin 1902.
5. Bang, J., Skandin. Archiv f. Physiol. **8**, 272. 1898.
6. Morawitz u. Dietschy, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **54**, 88. 1906.
7. Freund, O., Centralbl. f. inn. Med. 1901, Nr. 27.
8. Maixner, Zeitschr. f. klin. Med. **8**, 234. 1884.
9. Bouchard, L'union médicale 1886 (II), S. 577.
10. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chemie **4**, **5**, **6**.
11. v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Medizin **6**, 413. 1882.
12. Pacanowski, Zeitschr. f. klin. Medizin **9**, 429. 1885.
13. Robitschek, Zeitschr. f. klin. Medizin **24**, 556.
14. Stadelmann, Untersuchungen über die Peptonurie. Wiesbaden 1894.
15. Krehl u. Matthes, Deutsches Arch. f. klin. Medizin **54**, 501. 1895.
16. Chvostek u. Stromayr, Wiener klin. Wochenschr. 1896, S. 1083.
17. Brieger, Inaug.-Diss. Breslau 1888.
18. Midori, Ito, Deutsches Archiv f. klin. Medizin **71**, 29. 1901.
19. Zack, Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 1121 u. 1158.
20. Lenobel, Wiener klin. Rundschau 1907.
21. Müller, Fr., Verh. d. naturforsch. Gesellsch. Basel **43**, 2, 308. 1901.
22. Simon, Deutsches Arch. f. klin. Med. **70**, 604. 1901.
23. Martin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **40**, 457.
24. Deist, Beiträge zur Klinik d. Tuberkulose **23**, 547. 1912.
25. Lussana et Arslan, Arch. it. Biol. **12**, 16. 1889.
26. Ury u. Lilienthal, Archiv f. Verdauungskrankh. **11**, 72. 1905.
27. Leick, Deutsche med. Wochenschr. **22**, 22. 1896.



28. Fischel, Archiv f. Gynaekol. **24**, 400. 1884.
29. Schmidt, R., Zeitschr. f. klin. Med. **34**.
30. Erben, Zeitschr. f. Heilk. **24**, 70. 1903 und Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900.
31. Koeppen, Arch. f. Psych. **20**, 825. 1889.
32. Meyer u. Meine, Arch. f. Psych. **27**, 614. 1895.
33. Friedemann u. Isaac, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **1**, 513. 1905.
34. Cattaneo, Jahrb. f. Kinderheilk. **46**, 263. 1897.
35. Schultzen u. Riess, Charité-Annalen **15**.
36. Ter Gregorianz, Inaug.-Diss. Dorpat 1882; zit. nach Köppen, Archiv f. Psych. **20**, 825. 1889.
37. Gérard, Journal de chimie et de pharm. **26**, 104; zit. nach Chem. Zentralbl. 1892 (II), S. 658.
38. Georges, Journ. de chimie et pharm. **5**, 326; zit. nach Chem. Zentralbl. 1897, (I), S. 1064.
39. Hugonneng, Journal de chimie et de pharm. **5**, 427; zit. nach Chem. Zentralblatt 1897 (I), S. 1216.
40. Brugsch, Med. Klin. 1906, Nr. 12.
41. Schumm, Hofmeister Beiträge **4**, 442. 1904.
42. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **24**, 272. 1888.
43. Freund, E., Biochem. Zeitschr. **7** 361. 1908.
44. Embden u. Knoop, Hofmeist. Beitr. **3**, 120. 1903.
45. Langstein, Hofmeist. Beitr. **3**, 373. 1903.
46. v. Bergmann u. Langstein, Hofmeist. Beitr. **6**, 27. 1905.
47. Kraus, F., Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **3**, 52. 1906.
48. Borchard, Zeitschr. f. physiol. Chemie **51**, 506. 1907.
49. Cronheim, Archiv f. d. ges. Physiol. **106**.
50. Schlayer u. Takayasu, Deutsches Archiv f. klin. Med. **101**. 1910.
51. Monakow, Deutsches Archiv f. klin. Med. **102**. 1910.
52. Strauss, Zeitschr. f. klin. Med. **47**, 337. 1902.
53. Rowntree u. Geraghty, Journal of Pharm. and exp. Ther. **6**. 1910.
54. Deutsch, F., Wiener klin. Wochenschr. 1912, S. 1217.
55. Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **9**, 1. 1908.
56. Marino, Deutsches Archiv f. klin. Med. **103**, 306. 1911.
57. Zack u. Necker, Deutsches Archiv f. klin. Med. **88**, 542. 1907.
58. Bauer u. Habetin, Wiener klin. Wochenschr. 1913, S. 1101.
59. Glässner, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **7**, 336. 1908.
60. Jastrowitz, Archiv experim. Pathol. u. Therm. **59**, 463. 1908.
61. Falk u. Saxl, Zeitschr. f. klin. Med. **73**. 1911.
62. Damask, Zeitschr. f. klin. Med. **77**, 333. 1913.
63. Jores, Deutsches Archiv f. klin. Med. **94**. 1908.
64. Fahr, Virchows Archiv **195**. 1909.
65. Ascoli, Münchner med. Wochenschr. 1902, S. 398.
66. Halpern, Berliner klin. Wochenschr. 1903, S. 685.
67. Wynhausen, Berliner klin. Wochenschr. 1910, S. 2107.
68. Benczur, Wiener klin. Wochenschr. 1910, S. 890.
69. Winternitz, Verhandl. d. XXI. Kongr. f. inn. Med. 1904, S. 465.
70. Porges, Nowack u. Strisower, Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1868.
71. Pollak, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 415. 1911.
72. Hohlweg, Deutsches Archiv f. klin. Med. **104**, 216. 1911.
73. Obermayer u. Popper, Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 332. 1911.



(Aus der chirurgischen Universitätsklinik in Innsbruck [Vorstand: Prof. Dr. von Haberer] und aus dem physiologischen Institut der k. k. Universität Innsbruck [Vorstand: Prof. Dr. Trendelenburg].)

Experimentelle Untersuchungen zur pharmakologischen Beeinflussung der Darmbewegung.

Ein Beitrag zur Hormonaltherapie[1]).

Von

Dr. **Felix Gaisböck**, Assistent der medizinischen Klinik. und Dr. **Oskar Orth**, gew. Volontärassistent der chirurgischen Klink, derzeit Krankenhausdirektor in Forbach.

Mit 8 Textfiguren.

(Eingegangen am 22. November 1913.)

Seit Einführung des Hormonals durch Zuelzer als physiologisch begründetes, Peristaltik anregendes Mittel sind gerade zwei Jahre verstrichen. Der Erfolg, welcher dem Hormonal auf dem Chirurgenkongreß 1911 verheißen wurde, wird am besten nochmals in Erinnerung gerufen durch den von Henle ausgesprochenen Satz: „Auf Grund meiner Beobachtungen kann man heute schon sagen, daß uns im Hormonal ein sehr wertvolles Medikament zur Verfügung gestellt ist, durch welches manche Arten von Darmlähmung, ganz besonders die tückische postoperative Parese und Paralyse viel von ihren Gefahren verloren haben."

Im gleichen Sinne sprachen Borchart, Denks, Goldmann, Hausner und Zuelzer. Ersterer erweiterte seine Indikationsbreite, indem er das Mittel auf Grund seiner klinischen Erfahrung auch bei zentraler Darmlähmung empfahl, also bei Affektionen des Rückenmarks, Tumoren usw., die eben auf den Darmtrakt hemmend einwirken. Zuelzer betonte weiter die differential-diagnostische Bedeutung des Hormonals bei beginnendem Ileus. Ihm schloß sich auch Kauert an, der ebenfalls über gute Erfolge bei paralytischem Ileus berichtet. Wohl haben auch diese Autoren bei der Anwendung geringe Übelkeit, kurzdauerndes Erbrechen und vorübergehende Temperatursteigerung beobachtet, die Zuelzer als aseptisches Fieber auffaßte. Kausch berichtet über starke, länger dauernde Durchfälle, die ja eben nach

[1]) Diese Untersuchungen wurden im Februar 1913 begonnen, konnten aber aus äußeren Gründen erst im Spätsommer zu Ende geführt werden.



seiner Ansicht dem die Peristaltik mächtig erregenden Mittel zugeschrieben werden konnten. Auch Schüttelfrost war von Goldmann als Begleiterscheinung verzeichnet.

Abgesehen von diesen Nebenerscheinungen, die in gewissem Sinne als harmlos aufgefaßt wurden, war die Stimmung für die Anwendung des Hormonals eine durchaus günstige.

Die an die Wirksamkeit des Mittels geknüpften Erwartungen waren durch die experimentellen Untersuchungen Henles gestützt, der nachweisen konnte, daß es richtige peristaltische Wellen erzeugt im Gegensatze zum Physostigmin, das nur spastische Kontraktionen auslöst. Die Applikation des Hormonals geschah zumeist intravenös, seltener intramuskulär. Bei Berücksichtigung dieser Sachlage hätte das Hormonal seinen Platz als dauernder Besitzstand des Arzneischatzes wohl behaupten können, wenn nicht bereits Ende des Jahres 1911 Berichte über Mißerfolge erschienen wären, die weniger auf das Konto seiner Wirkung als auf das seiner Begleitumstände zu setzen waren. Die Mißerfolge beruhten zum Teile in schweren Kollapszuständen, die auf die Hormonalinjektion zurückgeführt werden mußten (Dittler und Mohr, Rosenkranz, Kretschmer, Hesse, Birrenbach, Frischberg, Wolf, Mühsam und Goldmann). Es wird in allen diesen Arbeiten die einwandfreie Injektionsmethode betont. Besonderer Wert wird darauf gelegt, daß eine Luftembolie auszuschließen war. F. A. Hesse empfiehlt Hormonal nur als „ultima ratio" bei Darmparalyse.

Auch wir haben in der Innsbrucker chirurgischen Klinik zwei schwere Kollapserscheinungen bei intramuskulärer Injektion beobachtet, die im unmittelbaren Anschluß an die Injektion sich einstellten, und zwar bei dem einen Falle sofort, bei dem anderen ca. 20 Minuten später. Führten auch unsere beiden Fälle nicht zum Exitus, so machten uns doch die von Jurasz, Madlener und Birrenbach beobachteten Fälle, bei denen der Kollaps sogar mit dem Tode der Patientin endete, der Anwendung des Hormonals gegenüber vorsichtig.

Es ist nun selbstverständlich, daß ein Mittel, das nach vielseitigen Berichten große Wirkungswerte besitzt, dazu auffordert, die Ursachen, die zu solchen schweren Nebenerscheinungen führen, zu ergründen und zu beseitigen. Hesse glaubte, daß ein allzu hoher Druck bei allzu rascher Injektion mitverantwortlich sei. Die von ihm angestellten Tierexperimente bestimmten ihn, seine Ansicht fallen zu lassen.

Jakoby dachte an Anaphylaxie. Auch eine durch das Hormonal verursachte vermehrte Gerinnungsfähigkeit des Blutes, die Sabatowski hervorgehoben hat, kann nach seiner Ansicht mit Rücksicht auf die Herstellungsart des Präparates ausgeschlossen werden. Dittler und Mohr haben aber das Gegenteil behauptet. Nach den Untersuchungen von Popielski, Dittler und Mohr beruht die Ursache des Kollapses



auf einer durch die Injektion des Hormonals bedingten, immer auftretenden Blutdrucksenkung. Diese Blutdrucksenkung ist nach den Untersuchungen von Popielski durch das sogenannte Vasodilatin hervorgerufen, einer Substanz, die dieser Autor auch in allen anderen Organextrakten gefunden hat.

Dittler und Mohr fanden außerdem, daß das Hormonal in größeren Dosen direkt schädlich auf den Herzmuskel wirkt. Ihre experimentelle Nachprüfung der Hormonalwirkung auf die Peristaltik führt sie zu einem negativen Resultat bis auf wenige Fälle; bei diesen zeigte sich, daß das Auftreten der Peristaltik von der Blutdrucksenkung abhängig war.

Zuelzer gibt nun selbst in seiner letzten Publikation mehrere Fälle an, bei denen trotz sehr vorsichtiger Applikationsweise (tropfenweise Injektion) eine Reihe von unangenehmen Nebenerscheinungen auftraten. Er fand die Ursache in einer Albumose, die aus seinen neuesten Präparaten ausgeschaltet sein soll. Nach seiner Angabe treten nach Injektion dieses neuen Präparates solche zu Kollaps führende Störungen nicht mehr auf. Für diese Ansicht spricht die Beobachtung Sackurs, der fand, daß bei Verwendung des Hormonals von Kontroll-Nr. 51 aufwärts keine Blutdrucksenkung mehr erfolgte, wenn die intravenöse Injektion so langsam vor sich gehe, daß 20 ccm Hormonal innerhalb 15 Minuten eingespritzt werden. Er rühmt die Peristaltik anregende Wirkung, die besonders bei Kaninchen sehr deutlich, bei Hunden und Katzen weniger vorhanden sei, und die bei paralytischem Ileus sich gut bewährt habe.

Gegen diese Auffassung sprechen aber Angaben von Dittler und Mohr, die auch bei Anwendung des neuen Hormonals (Kontroll-Nr. 53 und 54) typische Blutdrucksenkung beobachtet haben, welche Beobachtungen wir für Nr. 57 und 58 bestätigen können (siehe Versuche).

So lagen die Verhältnisse, als wir uns entschlossen, auf Grund der oben beschriebenen, auch an der Innsbrucker chirurgischen Klinik beobachteten Kollapserscheinungen uns experimentell mit dem Mittel zu befassen. Ein weiterer Anlaß war noch dadurch gegeben, daß die Auffassung über seinen Wert hinsichtlich seiner Peristaltik erzeugenden Kraft neuerdings auch ins Schwanken geraten ist. (Dittler und Mohr: Chloralwirkung bei den Versuchen.)

Weit schwerwiegender sind aber die Bedenken, die sich geltend machen betreff der durch das Hormonal bedingten Blutdrucksenkung. Die Stimmung ist umgeschlagen und dies findet seine Erklärung darin, daß bei einem Mittel, dessen Anwendungsgebiet hauptsächlich Krankheiten sind, bei denen sowieso der Blutdruck gesenkt ist (z. B. paralytischer Ileus), größte Vorsicht verlangt werden muß, wenn es diese Blutdrucksenkung noch vermehrt.

Im Nachfolgenden seien kurz die Ergebnisse unserer Versuche mit-



geteilt, die sich auf das Verhalten des Blutdruckes nach Hormonal, sowie auf die Abwendung der möglichen Gefahren durch andere Mittel erstrecken und die endlich auch die Frage der Beeinflussung der Darmperistaltik auch durch andere Mittel zum Ziele haben.

I. Versuche über die Beeinflussung des Blutdrucks[1]).

Bei unseren im physiologischen Institut ausgeführten Untersuchungen experimentierten wir mit dem Neohormonal (Kontroll-Nr. 57 und 58) an Kaninchen, Katze und Hund. Zunächst versuchten wir das Hormonal mit blutdrucksteigernden Mitteln (Adrenalin, Stro-

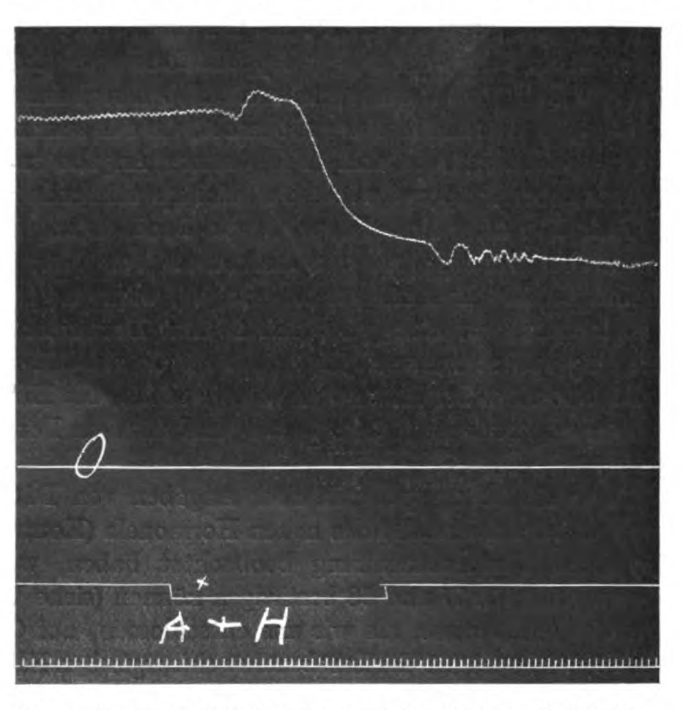


Fig. 1. Versuch I (Hormonal 1 ccm + Adrenalin 2 ccm [1 : 100000]); nach kurzem Anstieg sinkt der Blutdruck. × Injektionszeit.

phantin) zu kombinieren. Es sei vorausgeschickt, daß wir im Gegensatz zu Sackur in Übereinstimmung mit Dittler und Mohr auch mit diesem Hormonal jedesmal Blutdrucksenkung erhielten. Eine Erklärung dafür können wir finden in den Untersuchungen Siegfrieds, der auch bis zur Kontroll-Nr. 58 Albumosen nachgewiesen hat (Dittler und Mohr):

Ein Kaninchen, das mit Urethan seinem Gewicht entsprechend narkotisiert wurde, erhielt intravenös Adrenalin in Dosen von 1 bis 2 ccm (1 : 100 000) im Durchschnitt innerhalb 15—20 Sekunden injiziert (Versuch I, Fig. 1). Die durch Adrenalin bedingte Blutdruck-

[1]) Auszüge aus den Protokollen, siehe am Schluß des Aufsatzes.

steigerung erscheint von wesentlich kürzerer Dauer als die blutdrucksenkende Wirkung des Hormonals; daher kommt nach Abklingen der Adrenalinwirkung die Blutdrucksenkung wieder zum Ausdruck (Fig. 1); auch eine große Adrenalindose konnte bei bereits eingetretener schwerer Schädigung des Kreislaufes nach langer Dauer des Versuchs den Blutdruck nicht mehr für längere Dauer auf der nötigen Höhe erhalten.

Aus den einzelnen Phasen des Versuches geht hervor, daß das Adrenalin nicht geeignet erscheint, eine dauernde Kompensation der depressorischen Normalwirkung herbeizuführen.



Fig. 2. Versuch II (Hormonal 1 ccm + Pituitrin 0,5 ccm). Blutdrucksteigerung um 20 mm.

Günstiger gestalten sich die Verhältnisse in der Beeinflussung der Zirkulation bei Anwendung von Strophantin, das bei intravenösen Injektionen eine erheblich länger anhaltende Blutdrucksteigerung hervorzurufen imstande ist und eine Drucksenkung durch Hormonal in unserm Versuch III nicht aufkommen ließ: Hormonal führt in einer Dose von 1 ccm (gemischt mit 1—2 ccm Ringerlösung) zu einer Blutdrucksenkung bis zu 24 mm; Strophantin ($^1/_{10}$ mg) allein erzeugt eine Druckerhebung um 18 mm. Beide Mittel zusammengegeben, hat zur Folge, daß keine Senkung, sondern eine Steigerung von 6 mm eintritt (Fig. 3 und 4).

Es lag nun nahe, nach einem Mittel zu suchen, das beide Vorteile, Hebung des Blutdrucks und Steigerung der Peristaltik in sich vereinigt. Ein solches konnte im Pituitrin allein oder in Verbindung dieses mit Hormonal vermutet werden. Nach den experimentellen Untersuchungen von Klotz, Fühner und Pankow besteht bei geeigneter Applikation die Hauptwirkung des Pituitrins in einer langdauernden Blutdrucksteigerung, die besonders dann hervortritt, wenn durch irgendeine Schädigung des Organismus eine pathologische Blutdruck-



senkung besteht, wie dies bei der Peritonitis oder bei der postoperativen Darmlähmung der Fall ist. Es wurde als intravenöse Pituitrinkochsalzinfusion angewendet und die Autoren hatten gute Erfolge.

Für unsere Versuche benützten wir zunächst ein Kaninchen (Versuch II). Hormonal (1 ccm) erzeugte eine Blutdrucksenkung von

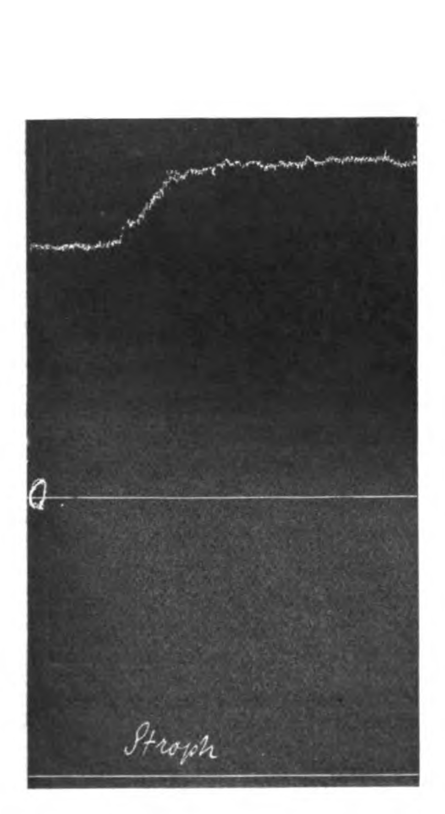


Fig. 3. Versuch III. Strophantin 0,1 mg, Blutdrucksteigerung um 18 mm.

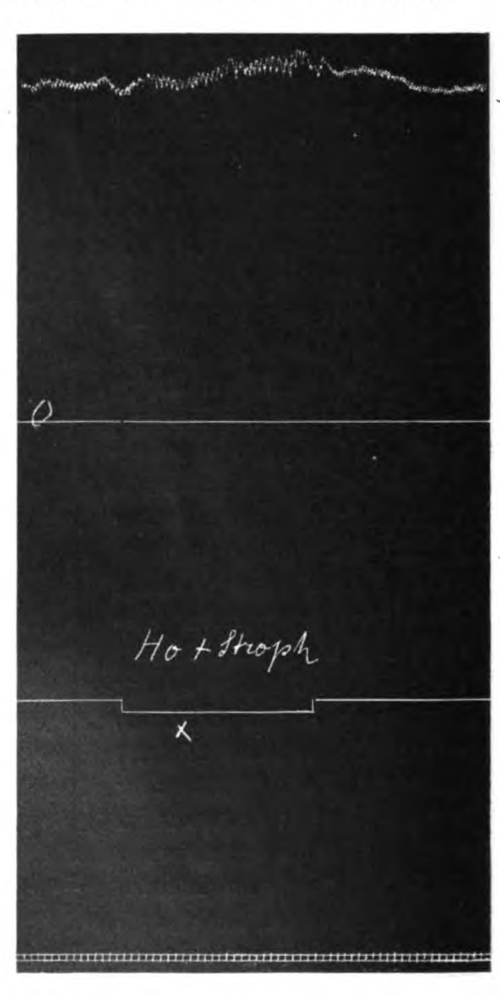


Fig. 4. Versuch III. (Hormonal 2 ccm + Strophantin. 0,1 mg) keine Blutdrucksenkung.

12—14 mm; Pituitrin eine Steigerung um 24—32 mm. Wurden beide Substanzen zugleich injiziert (Versuch II), so kam eine Blutdrucksenkung entweder gar nicht zur Geltung oder sie wurde rasch überwunden und es erfolgte ein länger anhaltender Druckanstieg. Um diese Wirkung hervorzubringen, genügte auf 1—2 ccm Hormonal $^1/_2$ ccm Pituitrin (Fig. 2). Ein weiterer Versuch wurde zum

Vergleich am Hunde vorgenommen (Versuch IV): Hormonal verursacht auch hier eine deutliche Blutdrucksenkung. 1 ccm Pituitrin sowie $^1/_2$ mg Strophantin erzeugten einen ausgesprochenen Anstieg des Blutdrucks. Bei gleichzeitiger Injektion von 4 ccm Hormonal und 1 ccm Pituitrin kommt nur eine ganz kurze Senkung zustande, die mit einer Verlangsamung der Herzaktion einhergeht, wie sie in gleicher Weise als typisch für Pituitrin von Pankow beobachtet wurde. Sofort aber erfolgt ein deutlicher Anstieg mit deutlich vergrößerten Pulsen. Die depressorische Wirkung des Hormonals kommt hier fast gar nicht zum Ausdruck. Was nun die Dauer der Injektion betrifft, so erfolgte dieselbe mit der in Ringerlösung verdünnten, wirksamen Substanz und wie schon oben erwähnt, sehr langsam, da bei allzu raschem Vorgehen starke Blutdrucksenkungen schon allein dadurch entstehen können (Klotz, Pankow).

Nach diesen Versuchen ist das Pituitrin imstande, bei gleichzeitiger Applikation die schädigende Wirkung des Hormonals auf den Kreislauf zu vermindern.

Wenn also weitere Erfahrungen anzeigen sollten, daß das Hormonal, sei es bei chronischer Obstipation, sei es bei den verschiedenen Arten der Darmlähmung, als wirksames Mittel zu verwenden sei, so wäre durch Pitruitin die Möglichkeit geschaffen, die durch die Blutdrucksenkung erzeugten Gefahren zu beseitigen. Da nun auch Pituitrin selbst, bei erstmaliger Injektion, im ersten Monate seiner Wirkung zu einer allerdings kurzen initialen Blutdrucksenkung führen kann, so wäre in Fällen von bereits bestehendem niedrigem Blutdruck durch eine vorhergehende kleine Pituitrindose (Pituitrinkochsalzlösung) die sog. „Pituitrinfestigkeit" zu erzielen (Howel, Pankow), um dann die blutdruckhebende Wirkung dem Hormonal gegenüber von Anfang an zu befördern.

Diese schon von Howel beobachtete Reaktion des Gefäßsystems gegenüber Pituitrin wurde von Pankow messend weiter verfolgt und er konnte feststellen, daß durch eine vorherige intravenöse Injektion von Pituitrin (0,4 ccm) der sonst nach 1 ccm Pituitrin (intravenös) beim Tier (Kaninchen) beobachtete initiale, kurzdauernde, teilweise pulslose Blutdruckabfall wesentlich abgeschwächt werden kann.

Weiterhin ist aber noch zu bedenken, daß das Pituitrin neben der Kreislaufwirkung auch hervorragend befähigt ist, die Darmperistaltik anzuregen (Bidwell, Klotz, Katsch und Borchers) und die Diurese zu fördern; es ist aus diesem Grunde das Pituitrin vielleicht geeignet, das Hormonal vollkommen zu ersetzen, zumal in Fällen peritonitischer und postoperativer Darmlähmung, wo gerade eine rege Diurese zur Förderung einer lebhafteren Durchspülung des Organismus wünschenswert erscheint. Hierzu ist noch die von Klotz festgestellte Beobachtung



von Interesse, daß das Pituitrin beim geschädigten Organismus einen viel sichereren Effekt ausübte als beim gesunden.

Über die erwähnte Wirkung des Pituitrin auf die Darmbewegung haben wir aus diesem Grunde einige Versuche ausgeführt und zwar sowohl am isolierten Darm, aber auch am Darm in situ. Es wurden hierzu aber auch Hormonal und Adrenalin sowie Strophantin herangezogen.

II. Versuche am isolierten Darm.

Hierbei folgten wir der Methode von Magnus: Ein 3—4 cm langes Darmstück wird nach rascher Dekapitation des narkotisierten Tieres herausgenommen und in Ringerlösung unter O_2-Zuleitung gehalten; die Temperatur wird zwischen 36—38° C eingestellt. Die Darmbewegungen wurden in der üblichen Weise mittels eines Hebels auf eine berußte, rotierende Papierfläche geschrieben.

Das Darmstück war in ca. 100 ccm Ringerlösung suspendiert; diese Menge entspricht ungefähr der gesamten Blutmenge eines 2 kg schweren Tieres und es sollte dadurch eine annähernde Konzentration des angewandten Mittels gegeben sein wie bei intravenöser Applikation.

In der überwiegenden Zahl unserer diesbezüglichen Versuche am isolierten Darm von Katzen konstatierten wir bei Anwendung von Pituitrin eine ausgesprochene Wirkung im Sinne einer Hemmung der Darmbewegung und zwar trat diese ein bei Dosen von 0,2, 0,5 und 1 ccm (gelöst in 100 ccm Ringerlösung). Daß der Darm an sich aber kontraktionsfähig war, zeigt die Wirkung von Physostigmin, das sofort eine kräftige Zusammenziehung erzeugte (Versuch XVI); bei 0,1 ccm Pituitrin sahen wir hier gar keinen Einfluß auf die Bewegung des Darms. In anderen Versuchen fanden wir dagegen eine mehr oder weniger lebhafte Förderung der Darmbewegung im Sinne rhythmischer Beschleunigung und Tonussteigerung und wir fanden diese Wirkung in Dosen von 0,1 ccm in 100 ccm Ringerlösung bei der üblichen Verwendung ganz frisch entnommener Darmstücke (Versuch XIII, XVIII b, Fig. 5).

Wenn wir nämlich für den Warmblüter als Blutmenge den 20. Teil des Körpergewichtes annehmen, so besitzt ein 2 kg schweres Tier 100 g Blut. Bei intravenöser Injektion können wir darauf rechnen, daß das betreffende Mittel bei der geübten langsamen Infusion (20—25 Sek.) sich auf die gesamte Blutmenge verteilt.

In einer weiteren Modifikation hatten wir den Darm 24 Stunden in Ringerlösung bei Zimmertemperatur stehen gelassen; er schrieb nach dieser Zeit noch unter O_2-Zuleitung ganz flache Wellen und allmählich hörte die Bewegung auf. In diesem Stadium sahen wir noch nach 0,5, 1 und 2 ccm Pituitrin in 100 ccm Ringerlösung eine allerdings vorübergehende, aber deutliche Förderung der Darmbewegung (Versuch VII). Wenn wir in diesem letzten Versuch den Zustand des Darms,

der 24 Stunden bereits aus dem Körper entfernt war, als eine solche Ermüdung bzw. Schädigung auffassen dürfen, die ein Analogon in manchen Krankheitszuständen hätte, so wäre auch hierdurch die Indikation für therapeutische Pituitrinanwendung experimentell bestätigt.

Mit Hormonal konnten wir positive Resultate im Sinne einer Förderung der Darmbewegung (Katzendarm) nicht erhalten.

In einer ganzen Reihe von Versuchen zeigte sich der Darm vollkommen refraktär gegen jedes Mittel (Pituitrin, Hormonal, Physostigmin, Pilocarpin), wenn wir auch verschiedene Stücke, die in weiteren Abständen herausgeschnitten wurden, zur Prüfung verwandten. Dabei fiel es auf, daß die mechanische Berührung oft noch lebhafte

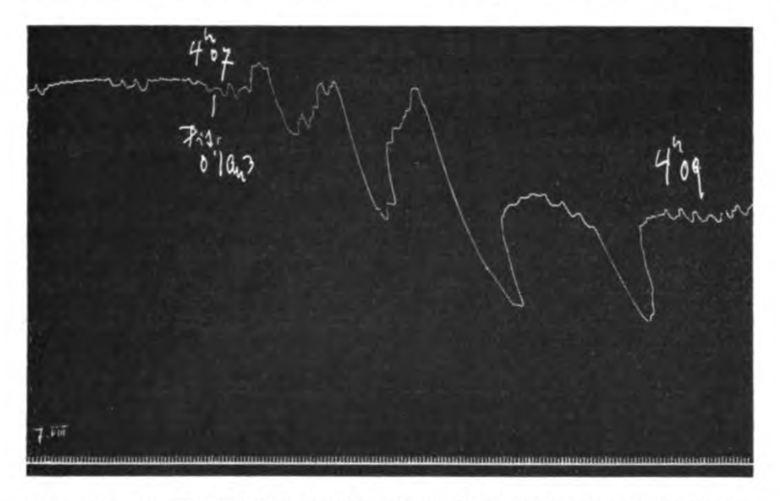


Fig. 5. Versuch XVIII (7. VIII. 13.) Katzendarmstück. Pituitrin 0,1 ccm in 100 ccm Ringerlösung. Lebhafte Förderung der Darmbewegung.

Kontraktionen auslösen konnte, während die pharmakologische Beeinflussung ohne Effekt geblieben war.

Jedenfalls muß man hierbei mit einer Differenz der Anspruchsfähigkeit verschiedener Tierklassen rechnen. Aber auch die gleichen Tierarten können, wie alle bisherigen Autoren angeben, große individuelle Verschiedenheiten aufweisen. Außerdem wird auch der jeweilige Zustand der Verdauungstätigkeit des Darmes eine Rolle spielen, gefüllter bzw. leerer Darm. In dieser Hinsicht dürfte es ferner nicht unwichtig erscheinen, daß wir im Katzendarm auch der jüngsten Tiere außerordentlich viele Bandwürmer der verschiedensten Formen fanden, die den Tonus und die Anspruchsfähigkeit des Darms auf die Medikamente wohl auch beeinflussen können. Auch an benachbarten Darmabschnitten des gleichen Tieres fanden wir große Unterschiede in der Reaktion gegenüber den angewandten Substanzen, die jedenfalls von Differenzen in der Anspruchsfähigkeit der verschiedenen beteiligten nervösen Elemente abhängen (G. Bayer und Peter).

Es ist schon durch die Untersuchungen von v. Frankl-Hochwart und Fröhlich und die früheren Autoren festgestellt worden,



daß Hypophysenextrakte sich bald im Sinne autonomer, bald sympathischer Innervation wirksam zeigen.

G. Bayer und Peter fanden in ihren Versuchen am Kaninchendarm bei Dosen von 0,5 Pituitrin in 15 ccm Ringerlösung eine Verminderung der Hubhöhe, die minutenlang bestehen kann, und dann folgte eine ausgesprochene Vergrößerung der Kontraktionen unter Tonuszunahme, so daß die Exkursionen der Schreibhebel bei dieser Steigerung der Hubhöhe oft verzehnfacht würden. Sie schließen sich den früheren Autoren an, indem sie zur Annahme kommen, daß die Hemmungswirkung durch Sympathicusreizung zustandekommt, deren Angriffspunkt zentral von der des Adrenalins liegt; die Erregungswirkung dagegen durch den Angriffspunkt im Auerbachschen Plexus und den postganglionären Fasern.

Kleinere Dosen fanden die Autoren im Sinne einer Hemmung, größere im Sinne einer Erregung wirksam.

III. Versuche bei intravenöser Anwendung mit graphischer Registrierung der Darmbewegung.

Um die Schädigungen des Darms, die mit der Herausnahme der einzelnen Stücke unvermeidlich sind, und um den Darm in seinem natürlichen Zusammenhang zu untersuchen, gingen wir daran, die pharmakologische Beeinflussung der Darmbewegungen durch intravenöse Applikation zu ermitteln.

Hierzu eignet sich am besten die neue Methode von P. Trendelenburg, bei welcher in die Bauchdecken des Tieres ein Schlot eingenäht wird, durch den hierdurch eine Darmschlinge in ihrer Bewegung registriert werden kann. Die Bauchhöhle wird mit körperwarmer Ringerlösung aufgefüllt, so daß der Darm unter möglichst natürlichen Bedingungen arbeitet.

Für Hormonal fanden wir nach wiederholten Injektionen bei einem Tier jedesmal eine ausgiebige Steigerung der Darmbewegung mit Neigung zu rhythmischen Kontraktionen (Versuch XXIII, Fig. 6); bei einem anderen Tier dagegen trat immer nur eine mäßige Tonussteigerung auf (Versuch XXI).

In Versuch XIX war es bei schlechtem Allgemeinzustand des Tieres trotz Pituitrin zu einem Stillstand der Darmbewegungen gekommen. In diesem Stadium konnten nach Hormonalinjektion (1 ccm) vorübergehend einige kräftige Kontraktionen beobachtet werden. Auch wiederholte Anwendung von Hormonal hatte in der Folge nur eine kurzdauernde erregende Wirkung, obwohl der Darm für Pilocarpin noch prompt mit einer Kontraktion reagierte.

Bei Pituitrinanwendung in der Dose von 0,1 ccm konnten wir eine deutliche Förderung rhythmischer Darmtätigkeit feststellen (Versuch



XXII, Fig. 7), einmal waren die Darmbewegungen ungemein lebhaft und durch die Bauchdecken schon zu sehen; es erfolgten reichliche dünne Entleerungen (Versuch XIX).

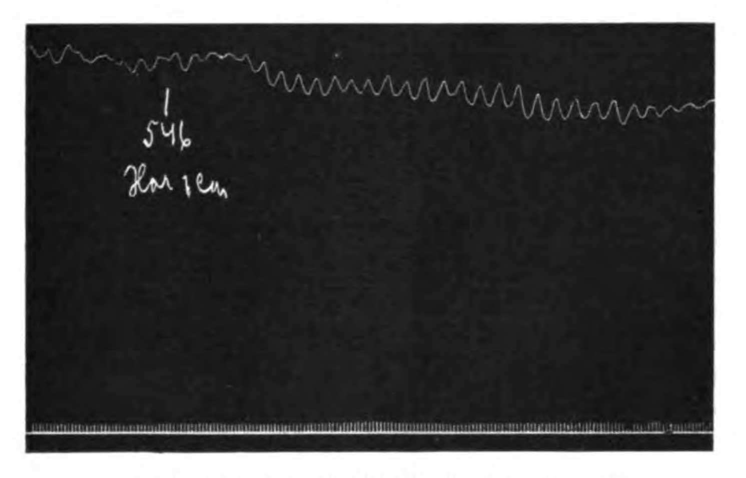


Fig. 6. Versuch XXIII (12. VIII. 13.). Hormonal 1 ccm.

Adrenalin erzeugte in Dosen von 0,1, 0,05, 0,01 ccm nur eine vorübergehende Hemmung der Darmbewegung und Tonusverminderung. Durch gleichzeitige Injektion von Pituitrin konnte die hemmende Wirkung des Adrenalins nicht vermindert werden, sie erfuhr überhaupt dadurch keine Modifikation. Die Adrenalinwirkung war nach wenig mehr als 1 Minute wieder abgeklungen und es setzten dann wieder die vorherbestehenden rhythmischen Darmbewegungen ein (Versuch XXII).

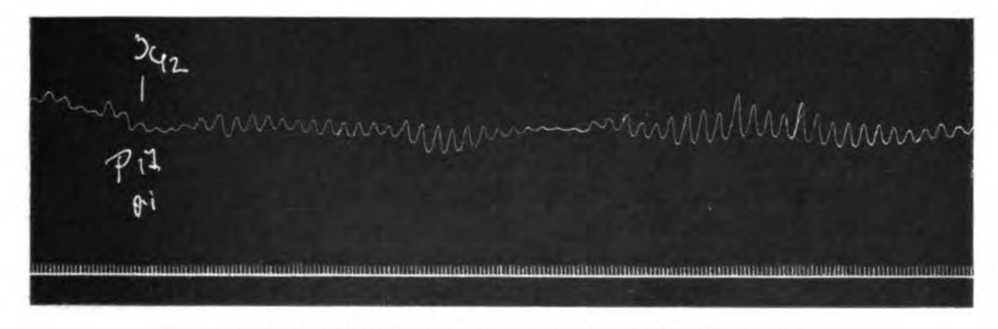


Fig. 7. Versuch XXII (Pituitrin 0,1 ccm). Förderung der Darmbewegung.

Nach **Strophantin** 0,2 mg sahen wir die vorher geringe Darmbewegung erheblich stärker werden; nach kurzer Unregelmäßigkeit folgten rhythmische Kontraktionen (Versuch XXI, Fig. 8).

Wir gelangen auf Grund unserer Versuche, unserer klinischen Erfahrungen und den in der Literatur niedergelegten Ergebnissen zu

nachstehenden Ansichten und Schlußfolgerungen: Nach allen bisherigen Erfahrungen ergibt der Versuch einer therapeutischen Beeinflussung der Darmbewegung keine gleichförmigen Resultate, sondern es kommen je nach den individuellen Verhältnissen nicht bloß quantitativ, sondern auch qualitativ verschiedene Effekte zustande:

Hormonal ist imstande, die Darmmuskulatur zu rhythmischen Kontraktionen anzuregen und es kann nach allen bisherigen Erfahrungen bei Menschen mit gutem Zirkulationsapparat zur Bekämpfung verschiedener Formen von Obstipation Erfolge erzielen.

Der ausgedehnten Anwendung des Hormonals beim Menschen steht in vielen Fällen dessen blutdrucksenkende Wirkung im Wege sowie die bereits erwähnten anderen gefährlichen Nebenwirkungen, besonders bei intravenöser Injektion. Die Bedenken werden besonders stark in Fällen von postoperativer Darmlähmung oder Peritonitis, wo der Blutdruck immer sehr niedrig wird. Da hier die Hauptgefahr im Zirkulationssystem zu suchen ist, so kommt in erster Linie die Hebung des Blutdrucks und der Herzkraft in Betracht. Dieser Forderung kann entweder Adrenalin oder Strophantin entsprechen. Über Adrenalin liegen sowohl bei dessen intravenöser als subcutaner Applikation ausreichende Erfahrungen vor in dem Sinne, daß es imstande ist, die Gefahren der Blutdrucksenkung, z. B. Peritonitis, zu beseitigen und die Zirkulation wieder in normale Bahnen zu leiten. Eine länger dauernde und dadurch weitere Gefahren bedingende Hemmung der Darmperistaltik scheint nach den Ergebnissen unserer Versuche nicht zu fürchten zu sein; dafür sprechen auch klinische Erfahrungen.

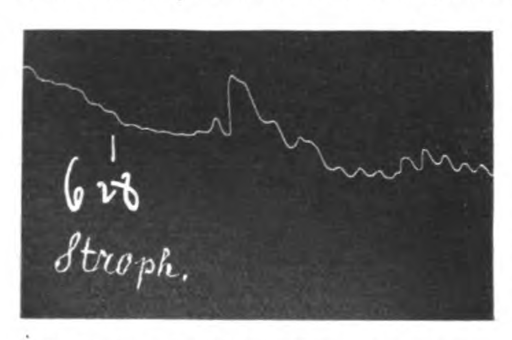


Fig. 8. Versuch XXI (11. VII. 13.). Strophantinwirkung (intraven.) auf die Darmbewegung.

Für den Fall aber, daß gegen Adrenalin bei einem Kranken besondere Kontraindikationen bestehen, steht uns ein vielleicht noch besseres Mittel im Strophantin zur Verfügung, das imstande ist, nach beiden Richtungen hin günstig zu wirken. Es kann damit eine primär bestehende oder durch Hormonal erzeugte Blutdrucksenkung ausgeglichen oder beseitigt werden und gleichzeitig ist eine Förderung der Darmbewegung zu erwarten. In der Folge müssen weitere praktische Erfahrungen die Frage klären, ob das Hormonal zugunsten des weniger gefährlichen Pituitrins ganz aus dem klinischen Indikationsbereich auszuscheiden sein wird.

Die dem Pituitrin zukommende steigernde Wirkung auf den

Blutdruck ist im Experiment konstant, jedoch mit der Einschränkung, daß bei intravenöser Injektion so häufig als Anfangswirkung ein kurz dauernder fast pulsloser Blutdruckabfall (Pankow) eintritt. In unseren Tierversuchen konnten wir bei langsamer intravenöser Injektion an Kaninchen und beim Hund jedesmal prompte Blutdrucksteigerung sehen; dagegen erlebten wir an der chirurgischen Klinik einen Fall von hochgradigem Meteorismus bei trockener Peritonitis und ziemlich gutem Puls nach subcutaner Pituitrininjektion von 1 ccm einen schweren Kollaps. Patient ist der Erkrankung erlegen. Es wird sich also auch bei der Pituitrinanwendung größte Vorsicht empfehlen und auch bei gutem Puls die Frage der gleichzeitigen oder rasch folgenden Injektion von Strophantin bzw. anderen Digitalispräparaten in positivem Sinne zu entscheiden sein.

Was die Beeinflussung der Darmperistaltik durch Hypophysenextrakt anlangt, so ist sie am isolierten Darm allerdings inkonstant; wir beobachteten einige Male ausgesprochene Anregung der Peristaltik, in der Mehrzahl aber Hemmung der Bewegung.

Bei intravenöser Injektion fanden wir bei verschiedenen Tieren Förderung der Darmbewegung, die aber nicht jedesmal vorhanden war und öfter nur sehr schwach zur Geltung kam. Ein ebensolches Interesse dürfte noch der Beobachtung gebühren, daß wir an einem Darmstück, das bereits 24 Stunden außerhalb des Körpers war, nach vollkommen eingetretenem Stillstand durch Injektion von Pituitrin neuerdings rhythmische Bewegungen erzeugen konnten.

Da die mitgeteilten Versuche lediglich allgemein orientierenden Charakter haben können und da eine quantitative Auswertung der verwandten Mittel und ihrer Kombinationen nicht möglich war, so können aus den Resultaten für die therapeutische Verwendung am Menschen nur allgemeine Gesichtspunkte gewonnen werden: Besteht z. B. niedriger Blutdruck, ist die Herzkraft geschwächt, dann ist jedenfalls Hormonal und vielleicht auch Pituitrin primär nur mit großer Vorsicht zu verwenden; hier würden sich in erster Linie Strophantin oder Adrenalin, aber auch andere Kreislaufanaleptica empfehlen.

Kann man auf diese Weise eine stabile Hebung des Blutdruckes, einen dauernd kräftigen Puls erzielen, so wird man bei weiterem Bestand mangelhafter Darmtätigkeit Hormonal oder Pituitrin mit besserer Aussicht auf ungestörte Wirkung in Anwendung bringen können.

Besteht aber von vornherein bei Darmparese ein kräftiger Puls und ein Blutdruck in normalen Grenzen, so wird eine gefährliche Nebenwirkung bei Hormonal oder Pituitrin weniger zu fürchten sein. Da alle intravenösen Injektionen ganz besondere Vorsicht verlangen und sehr oft störende Zwischenfälle herbeiführen, so sind mit Recht möglichst subcutane bzw. intramuskuläre Applikationen in der Klinik mehr bevorzugt.



Auszüge aus den Versuchsberichten[1]).

1. Versuche über die Beeinflussung des Blutdruckes.

Versuch I. (10. II. 1913.)

Kaninchen 1300 g, Urethan (25%) 4 ccm subc.; Carotis für die Verzeichnung des Pulses, Jugularis zur Infusion.

Verwandte Lösungen: a) Hormonal (Kontrol-Nr. 57); b) Adrenalin (Parke-Davis) 1 : 100 000.

Linke Jugularis	Blutdruck
I. 1 ccm Hormonal mit ca. 5 ccm 1 proz. NaCl-Lösung und Nachspülung	vor der Injektion 80 mm sinkt auf 50 mm
II. 1 ccm Hormonal und 2 ccm Adrenalin	vorher 84 mm, sinkt nach kurzem Anstieg auf 96 mm langsam auf 52 mm und erreicht die frühere Höhe nach $2^1/_2$ Minuten (Fig. 1).
III. Adrenalin 2 ccm	Anstieg in steiler Kurve von 84 auf 122 mm; und von kurzer Dauer.
IV. 1 ccm Hormonal und 4 ccm Adrenalin	steigt kurz an und sinkt rasch wieder ab; bald darauf geht das Tier ein.

Versuch II. (11. II. 1913.)

Kaninchen 1500 g, Urethan (25%) und 6 ccm Äther, Freilegung der Carotis für die Verzeichnung des Pulses; der Jugularis zur Infusion; verwandte Lösungen: a) Hormonal (Kontroll-Nr. 57); b) Pituitrin (Parke - Davis). Dauer einer Injektion ca. 10″.

Linke Jugularis	Blutdruck	Bemerkungen
I. 1 ccm Hormonal und 4 ccm NaCl	vor der Injektion 72 mm nach der Injektion 60 mm	Blutdruckdifferenz 12 mm
II. 1 ccm Hormonal und 4 ccm NaCl	vor der Injektion 72 mm nach der Injektion 58 mm	Blutdruckdifferenz 14 mm
III. 1 ccm Hormonal und $^1/_2$ ccm Pituitrin	vor der Injektion 68 mm nach der Injektion 88 mm	Nur ganz geringe Andeutung einer Drucksenkung (Fig. 2).
IV. 1 ccm Hormonal und $^1/_2$ ccm Pituitrin	vor der Injektion 70 mm nach der Injektion 58 mm steigt rasch wieder an auf 90 mm	
V. 2 ccm Hormonal und 1 ccm Pituitrin	vor der Injektion 76 mm nach der Injektion 60 mm rasch wieder Anstieg auf 80 mm	

Versuch III. (12. II. 1913.)

Kaninchen 1400 g; Urethannarkose: 4 ccm einer 25 proz. Lösung subc., Carotis für die Verzeichnung des Pulses, Jugularis z. Infusion präpariert. Verwandte Lösungen: a) Hormonal (Kontroll-Nr. 57). b) Strophantin (Boehringer).

[1]) Wegen Raumersparnis sind aus den Versuchsprotokollen nur die wichtigsten Daten herausgenommen, die den Grundzug des Versuchsverlaufes darstellen.



Linke Jugularis	Blutdruck	Bemerkungen
I. 1 ccm Hormonal	vor der Injektion 90 mm nach der Injektion 66 mm	
II. Strophantin 0,1 mg Injektionsdauer 10″	vor der Injektion 62 mm nach der Injektion 80 mm	Noch bestehende Hormonalwirkung (Fig. 3)
III. 2 ccm Hormonal und $^1/_{10}$ mg Strophantin	vor der Injektion 84 mm nach der Injektion 90 mm (Fig. 4)	Dauer der Injektion 25″

Versuch IV, am Hund (14. II. 1913).

Dackl, ca. 4000 g schwer; Narkose: Äther-Chloroform.

Lösungen: Hormonal, Pituitrin (Parke - Davis,) Strophantin (Böhringer), Ringerlösung. Carotis für Pulsschreibung; Jugularis für Injektion.

Linke Jugularis	Blutdruck
I. Hormonal 4 ccm mit 6 ccm Ringerlösung Injektionsdauer 20″	Blutdruck 184 mm, sinkt auf 168 mm und steigt allmählig auf die ursprüngliche Höhe macht eine zeitlang (ca. $1^1/_2$ Min.) noch deutliche Schwankungen.
II. Pituitrin 1 ccm + Ringerlösung Injektionsdauer 20″	vorher 184 mm, steigt auf 210 mm, fällt allmählich wieder ab und erreicht nach $2^1/_2$ Min. die frühere Höhe.
III. Strophantin $^1/_2$ mg, + Ringerlösung Injektionsdauer 27″	steigt von 180 auf 196 mm, kurzdauernd; dann kehrt der Blutdruck wieder auf 180 mm dauernd zurück.
IV. Strophantin $^1/_2$ mg in Ringerlösung, Injektionsdauer 20″	steigt von 182 auf 198 mm; allmählicher Abfall mit deutlichen größeren Pulsen, auf die frühere Höhe.
V. Hormonal 4 ccm, + Pituitrin 1 ccm in Ringerlösung, Injektionsdauer 20″	vorher 194 mm; es treten 2 sehr kurze momentane tiefe Senkungen auf (pulslos); sofort wieder Anstieg mit normalen Pulsen wobei eine Höhe von 206 mm erreicht wird.

2. Versuche am isolierten Darm.

Versuch XVI. 22. 7. 1913. Ganz junge kleine Katze durch Dekapitation getötet.

3^h 10′: 5 cm langes Darmstück wird in der angegebenen Weise mit dem Schreibhebel verbunden, fängt sofort zu schreiben an.

3^h 19′: Pituitrin 0,1 ccm: keine Veränderung in den Darmbewegungen.

3^h 21′: Pituitrin 0,2 ccm: die Exkursionen werden viel flacher.

3^h 24′: O_2-Zuleitung: die Darmbewegungen und der Tonus nehmen für einige Sekunden etwas zu, ebenso der Tonus. Nach $1^1/_2$ Minuten läßt der Tonus wieder nach, die Exkursionen werden geringer und der Darm zeigt zunehmende Erschlaffung.

3^h 26′: Pituitrin: 0,5 ccm weitere Erschlaffung mit geringen Bewegungen. Der Darm schreibt zunächst wieder gut, erschlafft aber bald, macht nur mehr geringe Exkursionen.

3^h 38′: Pituitrin 1 ccm: danach vollständige Erschlaffung und Aufhören jeder Bewegung; Physostigmin erzeugt sofort eine rasche, energische Kontraktion.



Versuch XIII. 15. 7. 1913. Junge graue Katze, 1500 g, in Äthernarkose dekapitiert.

Der Darm schreibt sofort rhythmische Wellen mit großen Exkursionen, die langsam kleiner werden. Pituitrin (0,1 ccm auf 100 Ringerlösung) erzeugt wieder eine lebhaftere Bewegung durch 1—2 Min., dann tritt wieder eine Verkleinerung der Exkursionen mit Tonusabnahme ein.

Neuerliche Pituitringabe erzeugt wieder lebhafte Kontraktionen von rhythmischem Verlauf.

Versuch XVIIIb. 7. VIII. 1913. Kleine junge Katze; $^3/_4$ kg; in Äthernarkose dekapitiert.

Der Darm schreibt ziemlich regelmäßige Wellen.

4^h 07′: Pituitrin 0,1 ccm: nach ca. 10″ setzen unter Tonuszunahme sehr ausgiebige rhythmische Kontraktionen ein; nach nahezu 2 Min. kehrt der Darm zu den früheren, kleineren rhythmischen Bewegungen zurück (Fig. 5).

Versuch VII. Katze, 2 kg schwer, durch Dekapitation rasch getötet. Dünndarmstück,

das 24 Stunden in Ringerlösung gelegen ist und gestern durch mehrere Stunden sehr regelmäßige, schöne Bewegungen gezeigt hat.

4^h: neue Ringerlösung; der Darm schreibt einige flache Wellen und dann hört jede Bewegung auf trotz O_2-Zuleitung.

4^h 30′: Pituitrin (0,5 auf 100 Ringerlösung): der Darm fängt wieder an, sich zu bewegen, macht kleine Exkursionen, die nach O_2-Zugabe sich nur wenig vergrößern.

4^h 50′: Pituitrin (1 ccm auf 100 Ringerlösung): die bereits sehr schwach gewordenen Kontraktionen nehmen deutlich zu.

6^h: Pituitrin (2 ccm auf 100): noch weitere allmähliche Zunahme der Kontraktionen, die aber langsam ablaufen.

3. Versuche bei intravenöser Anwendung mit graphischer Registrierung der Darmbewegung.

Versuch XXII. 12. VIII. 1913. Kaninchen, 2000 g, seit 24 Stunden ohne Nahrung. Urethannarkose. Intravenöse Injektion durch die Jugularis.

Der Darm schreibt ziemlich regelmäßige Wellen.

3^h 23′: Während rhythmischer Wellen: Adrenalin, 0,01 (= 1 ccm einer Lösung 1:100 000). Nach ca. 20″ rasch einsetzende Erschlaffung und Aufhören jeder Bewegung und erhebliche Tonusverminderung; nach weiteren ca. 15″ beginnen wieder kurze Kontraktionen, die rasch zunehmen; parallel damit geht eine stetige Zunahme des Tonus. Nach ca. 75″ ist wieder die frühere Lebhaftigkeit des Darmes vorhanden.

3^h 33′: Bei guter Darmbewegung wird Adrenalin (0,05) + Pituitrin (0,1) intravenös injiziert.

Nach 20″ Sistieren der Darmbewegungen wie um 3^h 23′; in ganz ähnlicher Weise kehrt der Darm zu seinem früheren Bewegungsrhythmus zurück.

3^h 42′: Während etwas flacheren Wellen wird Pituitrin (0,1) injiziert; nach 14″ Einsetzen deutlich stärkerer Bewegungen unter Beibehaltung des Tonus (Fig. 7).

Versuch XXIII. 12. VIII. 1913. Kaninchen, 2100 g, seit 24 Stunden ohne Nahrung; Urethannarkose: 4 ccm einer 25 proz. Lösung subcutan.

5^h: Darm schreibt sofort, in ziemlich flachen Wellen.

5^h 38′: Darm schreibt nur minimale, flache Wellen ohne den Tonus zu ändern. Hormonal 1 ccm intravenös, nach 24″ unter Tonuszunahme größere Wellen.

5^h 41′: nach neuerlicher Verminderung der Exkursionen wieder Hormonal 1 ccm: nach ca. 20″ Zunahme des Tonus und erhebliche Vergrößerung der Wellen.

5^h 46′: wieder kleinere und ungleichmäßigere Darmbewegung: Hormonal



1 ccm: nach 20″ Einsetzen von wesentlich größeren und gleichartigen Exkursionen (Fig. 6).

In einem anderen Versuch (XIX am 9. VIII. 1913) traten wenige Minuten nach der intravenösen Applikation von Pituitrin lebhafte Darmbewegungen ein, die schon durch die Bauchdecken sichtbar waren mit reichlicher flüssiger Darmentleerung. Trotz wiederholter Pituitrininjektionen wurde jedoch im Verlaufe des Versuches die Darmbewegung immer schwächer und sistierte nach einer Stunde ganz; von da ab gelang es mit Hormonal à 1 ccm vorübergehend einige stärkere Kontraktionen zu erzielen; nach einer weiteren Stunde hatte wiederholte Hormonaleinführung in das Blut nur eine rasch vorübergehende Wirkung. Der Darm war aber für Pilocarpin prompt erregbar.

Versuch XXI. 11. VIII. 1913. Kaninchen, 2 kg, seit 24 Stunden ohne Nahrung. Urethannarkose: 3 ccm einer 25 proz. Lösung subcutan. Intravenöse Injektion der Pharmaka.

Der Darm schreibt in etwas flachen Wellen.

Hormonal (1 ccm), mehrmals injiziert, erzeugt jedesmal eine mäßige Tonussteigerung.

Adrenalin, 0,1 (= 1 ccm einer Lösung 1:10 000): kurze Erschlaffung und dann Tonussteigerung mit normalen Kontraktionswellen.

Strophantin (0,2 mg) erzeugt eine deutliche Steigerung der Darmkontraktionen, die anfangs etwas unregelmäßige, bald aber rhythmische Wellen schreiben (Fig. 8).

Literaturverzeichnis.

Zuelzer, Über Heilung der chronischen Obstipation und der akuten Darmlähmung durch das Peristaltikhormon. Med. Klin. 1910, Nr. 11.
— Die Hormonaltherapie. Therap. d. Gegenw. 1911.
— Über Kollapswirkung des Hormonals. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1233.
Strauß, Berliner klin. Wochenschr. S. 495.
Magnus, Archiv f. d. ges. Physiol. **102**. 1904.
Popielski, Archiv f. d. ges. Physiol. **128**. 202; Münchn. med. Wochenschr. 1912, N. 10.
Dittler und Mohr, Neue Untersuchungen über das Hormonal. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **25**. 1913. Daselbst auch die Lit. über Hormonal.
Pankow, Über Wirkungen des Pituitrin (Parke-Davis u. Co.) auf Kreislauf und Atmung. Archiv f. d. ges. Physiol **147**. 1912.
Führer, Das Pituitrin und seine wirksamen Bestandteile. Münch. med. Wochenschrift 1912, Nr. 16.
Klotz, R., Pituitrintherapie bei Peritonitis. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 38.
— Über Peritonitisbehandlung mit Hypophysenextrakt. Monatsschr. f. Geb. u. Gynäkol. 1912. Festschr.
Sackur, Experiment. und klinische Beiträge zur Kenntnis der Hormonalwirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 9.
Weber, F., Ein Fall von Pfälungsverletzung (Pituitrintherapie bei Peritonitis). Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 32.
Kausch, Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 19.
Bayer, G., und Peter, Zur Kenntnis des Neurochemismus der Hypophyse. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**. 1911.
Katsch und Borchers, Beiträge zum Studium der Darmbewegungen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **12**. 1913.
— Pharmakologische Einflüsse auf den Darm. Ibidem S. 254.
Trendelenburg, P., Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. Zeitschr. f. Biol. **61**. 1913.
Hesse, F. A., Klinisches über das Hormonal. Therap. d. Gegenw. 1913, H. 10.



Die Beeinflussung der Harnausscheidung beim Menschen durch Pituglandol.

Von

Privatdozent Dr. **Walter Frey** und Dr. **K. Kumpiess.**

(Aus der Kgl. medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg i. Pr. [Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm].)

Mit 3 Textfiguren.

(*Eingegangen am 1. Dezember 1913.*)

I.

Der Einfluß der Injektion von Hypophysenextrakt oder der Verfütterung von getrockneter und frischer Drüse auf die Urinsekretion beim Tier war der Gegenstand einer großen Anzahl guter Arbeiten. Sie führten größtenteils zu dem Ergebnis, daß auf Einverleibung der Substanz die Urinmenge ansteigt. Einen ähnlichen Effekt hat die direkte mechanische Reizung des Organs (Schäfer).

Sucht man das Wesen dieser Funktionsänderung genauer zu analysieren, so ist vor allem die Frage zu lösen, ob der beobachtete Effekt allein mit einer Änderung der Blutzirkulation in der Niere zu erklären sei, oder ob dem Hypophysenextrakt ein spezifischer Einfluß auf das sezernierende Epithel der Niere selbst zukomme. Die Besprechung der diuretischen Wirkung des Pituglandols ist zugleich eine Diskussion seiner Beziehungen zu den Gefäßen und dem Herzen.

De Bonis und Susanna stellten Versuche an am präparierten Gefäßstreifen, und sie fanden, daß der Hypophysenextrakt — wir sprechen im folgenden nur von dem infundibularen Teil der Hypophyse und der Pars intermedia — stets konstringierend wirkt im Gegensatz zum Adrenalin, welches bekanntlich gewisse Gefäßgebiete unbeeinflußt läßt, andere wie die Coronararterien sogar dilatiert (Langendorf u. a.). Dale ist der Meinung, daß der Extrakt aus dem Hinterlappen der Drüse in gleicher Weise erregend wirkt, wie Bariumchlorid, völlig unabhängig von der Innervation der glatten Muskulatur. Pal hingegen kam mit Hilfe der Gefäßstreifenmethode zu anderen Resultaten; die Arteria coronaria, carotis, cruralis, mesentherica und das proximale Stück der Nierenarterie verengern sich allerdings, das periphere Stück der Arteria renalis zeigt aber eine ausgesprochene Dilatation. Cow konnte ebenfalls eine sehr differenzierte Wirkungsweise in den verschiedenen Gefäßgebieten feststellen.

Die ganze Frage ist deshalb von Wichtigkeit, weil sie zugleich Aufklärung gibt über den Angriffspunkt des Hypophysenextraktes. Verläuft seine Wirkung in allen Gefäßgebieten in gleichem Sinne, so scheint

die glatte Muskulatur als solche erregt zu werden; zeigen sich gewisse Variationen, so wäre das eher eine Stütze für die Annahme einer peripheren nervösen Erregung analog dem Adrenalin, welche je nach der Innervation des Organs verschiedenen Effekt hat. Die Versuche von Herring am Frosch sind hier von großem Interesse, indem sie den Nachweis leisten, daß Apokodein, ein neuro-muskuläres Gift, die Wirkung des Extraktes aufhebt.

Die beobachtete Gefäßwirkung muß sich naturgemäß in einer Beeinflussung des Blutdrucks äußern, und so finden denn auch alle Autoren eine Steigerung des Drucks im arteriellen System, welche bei den verschiedenen Tierarten allerdings eine sehr verschiedene Höhe erreicht, beim Vogel beobachtete Paton und Watson sogar eine Drucksenkung. Pituitrin scheint nach Frankl-Hochwart und Fröhlich ein Sensibilisator des gesamten vegetativen Nervensystems zu sein; es erhöht beim Hund, der Katze und beim Kaninchen die Erregbarkeit des Nervus hypogastricus des Uterus (sympathisch) und auch diejenige des Nervus pelvicus (para-sympathisch). Damit war der Einwurf gegeben, daß der Extrakt auch z. B. in den erwähnten Blutdruckversuchen nicht eigene Wirkung entfalte, sondern das Gefäßnervensystem nur empfindlich mache gegenüber dem mächtigsten blutdrucksteigernden Gift des Körpers, dem Adrenalin (Kepinow). Diese Vermutung muß aber fallen gelassen werden, weil die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin ganz anders verläuft als diejenige nach Injektion von Hypophysenextrakt. Sie tritt akut auf, wenige Minuten post inj., und klingt rasch ab; die Pituitrinwirkung ist dagegen dadurch charakterisiert (Oliver und Schäfer), daß die Erhöhung des Blutdrucks längere Zeit anhält. Außerdem verweisen wir wieder auf die oben erwähnte Wirkung des Pituitrins am isolierten Gefäßstreifen.

Die Herzwirkung zeigt mancherlei Unterschiede gegenüber dem Adrenalin. Die blutdrucksteigernde Kraft des Adrenalins ist ganz besonders stark, sobald man die Vagi durchtrennt; zu der konstringierenden Gefäßwirkung addiert sich dann die Reizung des Accelerans, Tachykardie. Beim Pituitrinversuch ändert eine Durchtrennung der Vagi an dem Verhalten des Blutdrucks nichts (Howell) und es kommt auch nicht zu Tachykardie (Oliver und Schäfer). Mit Adrenalin bekommt man bei aufeinanderfolgenden Injektionen jedesmal einen Anstieg des Blutdrucks; eine der ersten Folgen der Injektion von Pituitrin ist dagegen wirkungslos (Schäfer und Vincent). Bei intakten Vagis verursacht Pituitrin Bradykardie (Howell, Schäfer u. a.) mit Vergrößerung des Schlagvolums und Verstärkung der systolischen Kraft des Herzens (Aktionsspule nach Cyon), ähnlich der Wirkung der Digitaliskörper, und zwar auch am isolierten Organ (Hedbom, Werschinin).

Nach diesen Auseinandersetzungen muß — abgesehen von der von



Pal beobachteten Erweiterung der peripheren Gefäßteile in der Niere — die Harnausscheidung im wesentlichen begünstigt werden durch den erhöhten Blutdruck, gehemmt aber durch die Kontraktion der größeren Nierenarterien. Die beiden einander entgegenarbeitenden Faktoren äußern sich auch sehr deutlich im Tierversuch. Schäfer und Herring beobachteten ziemlich häufig eine initiale Hemmung der Urinsekretion, was man mit einer besonders großen Empfindlichkeit der Nierengefäße erklären kann. Andererseits nimmt dann ganz gewöhnlich mit steigerndem Blutdruck die Urinmenge zu.

Neben diesen vasomotorischen Einflüssen scheinen aber noch andere Faktoren hemmend oder begünstigend auf die Diurese einwirken zu können. Denn in einer großen Zahl von Experimenten sah Schäfer die Harnflut vermindert oder unterbrochen, auch während der Blutdruck beträchtlich anstieg; dabei war das Nierenvolum erhöht, die Nierenzirkulation also gut. Ferner ist häufig das Gegenteil zu konstatieren, gute Diurese zu einer Zeit, wo der Blutdruck wieder völlig normal ist (Magnus und Schäfer). Die Katze zeigt diese Abweichungen am wenigsten, beim Kaninchen bekamen Schäfer und Herring in drei von 19 Fällen Oligurie, beim Hund in 7 von 19 Fällen. Die diuretische Wirkung von Extrakten der Hypophyse ist also nicht allein mit einer Änderung in der Blutzirkulation der Niere zu erklären. Es scheint sich daneben noch um eine spezifische Einwirkung auf die Nierenzelle selbst zu handeln. Als „spezifische Diuretica" bezeichnet man die Körper der Puringruppe. Ähnlich wird auch die harntreibende Wirkung der Hypophysenextrakte beim Tier zu verstehen sein.

Die weitere Analyse der zu beobachtenden Erscheinungen ist recht schwierig. Es bestehen zwei Möglichkeiten: Entweder das Sekret erregt Diurese durch direkte Beeinflussung der Nierenzelle, oder aber durch Vermittlung sekretorischer Nerven.

Über den ersterwähnten Punkt ist eine Diskussion kaum möglich, weil die experimentellen Grundlagen dazu fehlen. Dem Einfluß des Nervensystems auf die Nierenfunktion hat man in den letzten Jahren aber immer größere Aufmerksamkeit geschenkt.

Die in Betracht kommenden Untersuchungen sind zum Teil rein anatomisch, zum Zeil wird der Effekt der elektrischen Reizung von Vagus und Sympathicus in Bezug auf die Nierensekretion verfolgt, oder endlich, man sucht durch pharmakologische Agenzien die genannten Faserungen zu reizen oder zu lähmen.

Die bedeutendsten Fortschritte auf anatomischem Gebiet liegen in den Arbeiten von Smirnow, dem zum erstenmal in einwandfreier Weise der Nachweis nervöser Fasern in dem Parenchym der Niere ge-

lang. Wir verweisen ferner auf die Publikation von Renner aus dem Laboratorium von L. R. Müller.

Elektrische Reizung des Sympathicus führt zu Verkleinerung des Nierenvolums (Eckhardt, Bradford) und vermindert die Diurese; Durchschneidung des Sympathicus macht bekanntlich Polyurie (Cl. Bernard, Eckhard). Der Splanchnicus vermittelt also sekretionshemmende Impulse. Bei Reizung des Vagus an der Kardia, unterhalb der Abgangsstelle der herzhemmenden Fasern, konnte Eckhard niemals eine Wirkung auf die Harnsekretion in dem einen oder andern Sinne wahrnehmen (Hund und Katze). Spätere Autoren, z. B. Schneider und Spiro beobachteten dagegen eine Hemmung nach Vagusreizung; Anten dementsprechend eine Zunahme der Coffeindiurese nach Vagusdurchtrennung. Der Vagus erscheint also — ebenso wie der Sympathicus — als Hemmungsnerv.

Adrenalin ist das elektiv sympathische Reizmittel und verursacht bei manchen Tierarten Diurese. Es muß aber hervorgehoben werden, daß ihr stets eine mehr oder weniger lange Zeit der Oligurie vorangeht. Das Primäre ist die Gefäßkontraktion in der Niere, erst sekundär weiten sie sich dann unter dem Einfluß des gesteigerten Blutdrucks gewissermaßen passiv aus. Der beobachtete Effekt stimmt also mit dem Erfolg elektrischer Reizung überein. — Die Versuche mit den beiden parasympathischen Giften Pilocarpin und Atropin haben zu außerordentlich widersprechenden Resultaten in bezug auf die Diurese geführt. Cow hat die Literatur zusammengestellt. Bald ergab sich eine Vermehrung, bald Verminderung der Harnmenge. Die sorgfältige Versuchsanordnung von Cow, die Verwendung von Ureterkanülen, scheint dann zum Ziel geführt zu haben. Keines der beiden Gifte hat einen direkten Einfluß auf die Sekretionstätigkeit der Niere. Die abweichenden Versuchsergebnisse haben ihren Grund in der Beeinflussung der Uretermuskulatur, welche durch Atropin erschlafft, durch Pilocarpin zur Kontraktion gebracht wird, was naturgemäß eine Alteration der Nierensekretion vortäuschen muß. Andererseits ist die anfängliche Verminderung der Sekretion durch Pilocarpin zum großen Teil auf das Einsetzen vermehrter Drüsentätigkeit im ganzen übrigen Körper zu beziehen. Schmiedeberg hat also völlig recht, wenn er in seiner Arzneimittellehre eine Beeinflussung der Harnausscheidung durch die genannten Gifte ablehnt.

Überblicken wir das Ergebnis der Versuche, durch elektrische Reize oder durch pharmakologische Agenzien Aufschluß zu bekommen über die Art, in welcher die vegetative Faserung die Nierentätigkeit beeinflußt, so hat sich manches Tatsächliche ergeben. Die Rolle des Sympathicus scheint klargestellt; der Einfluß des Vagus soll nach Ansicht der meisten Autoren ein sekretionshemmender sein. Dabei muß aber betont werden, daß da, wo man zu positiven Resultaten gekommen ist,



dieselbe ohne Schwierigkeit erklärt werden können als Vasomotorenwirkung, als eine Beeinflussung der Blutzirkulation in der Niere. Man hat keinen sicheren Anhaltspunkt gefunden für die Annahme einer primären Nierenzellwirkung.

Erst die neuesten Arbeiten von Asher scheinen uns in der Erkenntnis dieser Dinge weiter zu bringen. Am decerebrierten Tier wurden beide Vagi am Halse durchtrennt, der Einfluß des Splanchnicus auf den Gefäßapparat der Niere ausgeschaltet durch Trennung des Sympathicus der einen Seite am Halse und Zerstörung der Fasern der anderen Seite kurz vor ihrem Eintritt in den Nierenhilus. Dann machen sich Änderungen im Kreislauf und in der physikalischen und chemischen Zusammensetzung des Blutes während der Versuchsdauer in gleicher Weise auf beide Nieren geltend, und Unterschiede, welche man bei Reizung des einen Vagus in Bezug auf die Urinausscheidung erhält, können als Effekt der Nervenreizung angesehen werden. Mit Hilfe dieser „Methode der Kontrollniere" kamen Asher und Pearce zu dem Ergebnis, daß Vagusreizung nicht, wie man bisher annahm, eine Hemmung, sondern im Gegenteil eine Förderung der Harnausscheidung bedingt; sie heben dabei ausdrücklich hervor, daß die Reizung des Vagus keine Gefäßerweiterung zur Folge hat.

Dieser Nachweis eigentlicher sekretorischer Nervenfasern eröffnet neue Perspektiven und ist vielleicht imstande, den Vorsprung einzuholen, welchen die anatomische Forschung in dieser Frage zu verzeichnen hat. Immerhin bedarf es zur endgültigen Lösung einer technisch so schwierigen Aufgabe noch zahlreicher Nachprüfungen. Ist bei der gesetzten Vagusreizung eine Beeinflussung der Nierengefäße mit Sicherheit auszuschließen?

Die von den Zirkulationsverhältnissen der Niere unabhängige Beeinflussung der Diurese durch den Extrakt der Hypophyse kann zurzeit mit Sicherheit nicht näher präzisiert werden. Die Substanz hat manche Beziehungen zu der vegetativen Faserung (Frankl-Hochwart), so daß eine Wirkung auf sekretorische Nerven der Niere wohl möglich ist. Eine direkte Zellwirkung erscheint aber auch keineswegs ausgeschlossen.

II.

Das Experiment ist nicht Selbstzweck, sondern soll die Grundlage abgeben für das Verständnis der Vorgänge im menschlichen Organismus. Wir suchten also die aus dem Tierversuch bekannten Erfahrungen beim Menschen zu verwerten.

Die Hypophysenextrakte wurden bisher fast ausschließlich in der Geburtshilfe gebraucht, wo sie als wehentreibende Mittel rasch große Bedeutung gewannen. Unsere Untersuchungen bezweckten, in Stundenversuchen am Menschen den Einfluß intramuskulärer Injektion des



Drüsenextraktes auf die Harnausscheidung zu verfolgen. Wir wurden dabei unterstützt durch das freundliche Entgegenkommen der Firma Hoffmann-La Roche, welche uns ihr Präparat Pituglandol bereitwilligst zur Verfügung stellte.

Eine Bearbeitung des genannten Themas lag noch nicht vor. Kurz vor Abschluß der Versuche erschien dann die Publikation von den Velden über den gleichen Gegenstand. Die dort mitgeteilten Versuche stimmen im allgemeinen mit unseren Ergebnissen überein. Wir sind aber in der Lage, noch einige weitere Punkte aufklären zu können.

Die angewandten Methoden sind die allgemein üblichen. Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt, Chlor nach Volhard, Phosphor mit Urannitrat. Die Bestimmung der Harnsäure stieß bei den geringen Urinmengen auf Schwierigkeiten; wir konnten keine der Silbermethoden in Anwendung bringen, sondern bedienten uns der in neuerer Zeit von Folin und Denis angegebenen kolorimetrischen Methode; man bringt derartigen indirekten Methoden naturgemäß immer ein gewisses Mißtrauen entgegen; die Fehlerquellen, welche hier in Betracht kommen, scheinen nach den Angaben von Folin aber genügend ausgeschaltet werden zu können.

1. Wasserversuche.

Die Versuchspersonen erhielten halbstündlich 250 ccm Flüssigkeit, wovon 50 ccm Milch.

Unter diesen Bedingungen stellt sich die Urinmenge normalerweise nach etwa 4—6 Stunden auf ein annähernd konstantes Niveau ein; die Chlor-, Stickstoff-, Phosphor- und Harnsäurewerte verhalten sich entsprechend.

Versuch 1: O., Traumatische Neurose.

Tabelle I.

Zeit	Blutdruck Hg	Puls	Urinmenge	Spez. Gewicht	NaCl g		N g		P_2O_5 g		$\overline{U}$ mg		
					%	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	
6			20	1024	1,22	0,25	0,41	0,08	0,11	0,02	4,2	0,9	
7			530	1003	0,16	0,87	0,16	0,83	0,01	0,08	3,9	20,5	
8			770	1003	0,14	1,08	0,12	0,91	0,01	0,08	3,0	23,1	
9			560	1004	0,15	0,85	0,15	0,86	0,02	0,09	2,4	13,3	
10	105	84	375	1006	0,18	0,68	0,21	0,79	0,03	0,09	4,6	17,4	
11	109	84	495	1004	0,16	0,81	0,15	0,72	0,02	0,11	3,3	16,1	11h 10 1 ccm Pituglandol intramuskulär
12	105	84	148	1011	0,39	0,56	0,36	0,53	0,07	0,09	6,4	9,4	
1			85	1022	0,91	0,53	0,93	0,54	0,08	0,05	16,6	9,6	
2			69	1019	0,71	0,49	0,79	0,56	0,24	0,17	6,4	4,4	
3			259	1007	0,22	0,57	0,26	0,68	0,05	0,13	3,9	9,9	
4	114	82	538	1003	0,13	0,73	0,18	0,96	0,04	0,20	3,3	17,5	

Das Resultat des Versuchs entsprach keineswegs unseren Erwartungen. Wir bekamen keine gesteigerte Diurese, im Gegenteil Oligurie. Die Verhältnisse werden durch eine Kurvenzeichnung besonders deutlich. (Fig. 1.)

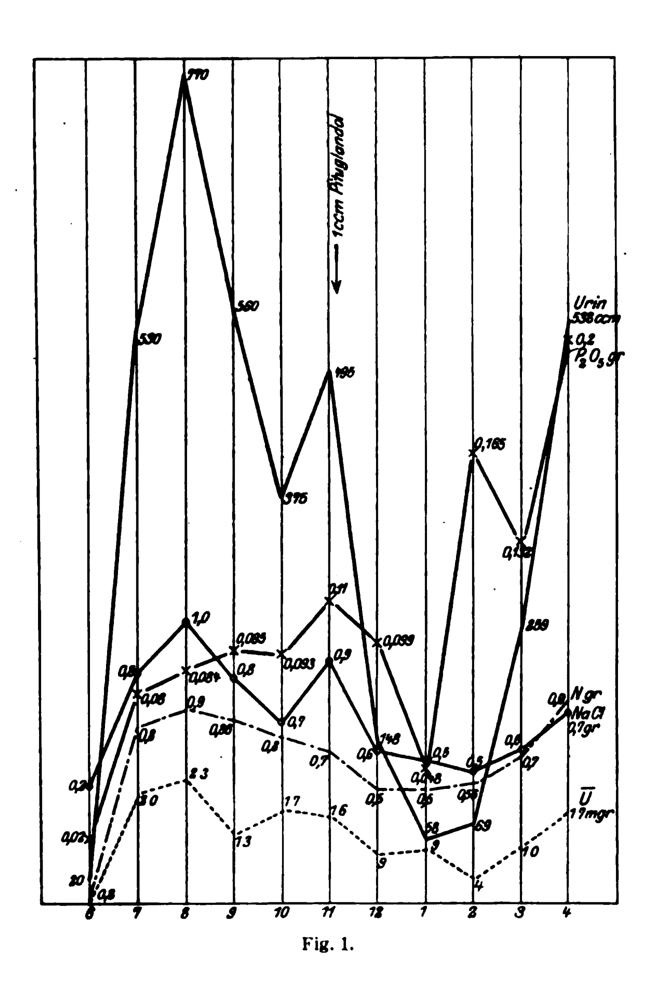


Fig. 1.

Man sieht, wie die Pituglandolinjektion gefolgt ist von einem außerordentlich starken Abfall der Urinmenge. Das spezifische Gewicht steigt entsprechend an. Die prozentualen Werte für Kochsalz und Phosphor zeigen ein starkes Ansteigen, absolut erscheinen sie gegenüber der Vorperiode vermindert; drei Stunden nach der Injektion, währenddem die Urinmenge noch sehr gering ist, kommt es zu einer ausgesprochenen Steigerung der absoluten Phosphor-Werte. Die Harnsäure geht immer parallel der Urinmenge, fällt ab bei Verminderung derselben und umgekehrt. Die Stickstoffwerte verhalten sich hier ungefähr wie das Kochsalz.

Versuch 2: K., Radialislähmung. Dieselben Versuchsbedingungen.

Tabelle II.

Zeit	Blut-druck Hg	Puls	Urin-menge	Spez. Ge-wicht	NaCl g %	NaCl g absol.	N g %	N g absol.	P_2O_5 g %	P_2O_5 g absol.	
8			362	1008	0,37	1,35	0,05	0,18	0,01	0,05	
9			606	1006	0,22	1,35	0,05	0,32	0,03	0,16	
10			582	1006	0,21	1,23	0,04	0,24	0,02	0,10	
11	115	60	452	1007	0,18	0,84	0,05	0,22	0,02	0,07	11h 0,3 ccm Pituglandol
12	112	48	167	1009	0,47	0,80	0,08	0,13	0,07	0,12	intramuskulär
1	109	48	110	1011	0,69	0,76	0,29	0,32	0,09	0,09	
2			575	1004	0,12	0,69	0,09	0,55	0,02	0,10	
3			855	1001	0,07	0,59	0,03	0,31	0,02	0,13	

Die Resultate stimmen im allgemeinen mit den vorangehenden überein. Der Stickstoff zeigt allerdings eine auffallende Unabhängigkeit von der Urinmenge im Sinne einer Steigerung. Die Phosphate erfahren einen geringen Anstieg während der oligurischen Periode.

Versuch 3: P., Neurasthenie. Dieselben Versuchsbedingungen.

Tabelle III.

Zeit	Blut-druck Hg	Puls	Urin-menge	Spez. Ge-wicht	NaCl g %	NaCl g absol.	N g %	N g absol.	P_2O_5 g %	P_2O_5 g absol.	
7	112	65	105	1015	0,78	0,82	0,62	0,65	0,04	0,05	Körpergewicht 66,0 kg
8			670	1004	0,15	1,02	0,13	0,84	0,05	0,37	8h 0,3 ccm
9			176	1010	0,48	0,84	0,31	0,55	0,05	0,09	Pituglandol intramuskulär
10	114	62	78	1020	1,05	0,82	0,83	0,64	0,13	0,10	
11			84	1019	1,06	0,80	0,71	0,59	0,15	0,13	
12	115	60	113	1015	0,78	0,89	0,66	0,74	0,15	0,16	
1	112	60	420	1007	0,28	1,18	0,23	0,97	0,05	0,21	Körpergewicht 68,0 kg
2			850	1004	0,13	1,09	0,11	0,95	0,03	0,26	
3	114	60	1290	1003	0,11	1,35	0,09	1,19	—	—	
4			1174	1003	0,12	1,37	0,08	0,99	—	—	
5			1160	1003	0,12	1,41	0,07	0,88	—	—	

Resultate entsprechend. Der Anstieg der Phosphate ist gering, erfolgt sehr allmählich. Der Versuch ist auffallend wegen der außerordentlich starken Schwankungen der Urinmenge. 0,3 cc Pituglandol hat keinen geringeren Effekt als die Injektion von 1 cc. (vgl. Versuch 1.)

Versuch 4: B., Neuralgie. Dieselben Versuchsbedingungen.

Tabelle IV.

Zeit	Urinmenge	Spez. Gewicht	NaCl g %	NaCl g absolut	N g %	N g absolut	Harnsäure mg %	Harnsäure mg absolut	
6	40	1018	1,32	0,53	0,69	0,28	40	16	
7	35	1019	1,12	0,39	0,90	0,32	48	16,8	7h 0,3 Pituglandol intramuskulär
8	56	1017	1,10	0,62	0,61	0,34	41,5	23	
9	43	1024	1,60	0,68	0,94	0,40	53	23	
10	41	1026	2,24	0,92	1,06	0,44	73,4	31	
11	44	1025	1,53	0,68	1,08	0,47	69,4	31	
12	48	1023	1,21	0,58	1,09	0,53	43,2	21	
1	208	1006	0,45	0,95	0,31	0,65	5	10	
2	480	1004	0,22	1,07	0,13	0,60	4,5	22	2 10h 0,3 Pituglandol intramuskulär
3	220	1006	0,32	0,69	0,21	0,46	4,9	11	
4	58	1017	1,0	0,58	0,71	0,41	4,7	27	

Die schon sehr früh erfolgte Injektion verhindert das Zustandekommen der „morgendlichen Harnflut". Die Urinmengen halten sich trotz der beträchtlichen Wasserzufuhr auf sehr niedrigen Werten. Erst nach 6 Stunden erhebt sich die Kurve. Eine zweite Pituglandol-Injektion wirkt aber sofort wieder deprimierend. Die Menge fällt von 480 auf 230 und 58.

Die absol. Kochsalzwerte steigen in der ersten Periode stark an; nach der zweiten Injektion scheinbar nicht, allerdings ist hier die Nachperiode vielleicht zu kurz. Die Harnsäure zeigt keine nennenswerten Schwankungen.

2. Salzversuche.

Die früheren Versuche waren eindeutig in bezug auf die Urinmengen. Das Verhalten der Salze schien aber noch nicht genügend geklärt, indem sich in einzelnen Tabellen eine deutliche Tendenz zum Ansteigen der absoluten Werte während der oligurischen Periode feststellen läßt. Die Chlorausscheidung hängt bekanntlich in recht weitgehendem Maße von dem Chlorgehalt des Organismus ab (vgl. z. B. Grünwald). Im Chlorhunger wird Kochsalz weniger gut ausgeschieden, das Umgekehrte sieht man bei Chloranreicherung des Organismus.

Wollten wir die Ausscheidung der Salze besonders deutlich gestalten, so mußten wir außer der Flüssigkeit noch Salz hinzufügen.

Die Versuchsanordnung erfuhr also in der Weise eine Änderung,



daß wir stündlich eine Kapsel mit 2,5 g Kochsalz neben der oben angegebenen Flüssigkeitsmenge verabreichten.

Versuch 5: Wir untersuchten die Ausscheidung der in Betracht kommenden Substanzen zuerst ohne Injektion von Pituglandol.

Tabelle V.

Zeit	Urinmenge	Spez. Gewicht	NaCl g %	NaCl g absolut	N g %	N g absolut	P_2O_5 g %	P_2O_5 g absolut	Harnsäure mg %	Harnsäure mg absolut
7	65	1018	1,57	1,02	0,81	0,52	0,17	0,11	47	30
8	194	1009	0,84	1,64	0,39	0,77	0,06	0,12	31	60
9	435	1004	0,45	1,94	0,16	0,70	0,03	0,13	18	80
10	278	1007	0,62	1,72	0,25	0,70	0,04	0,14	19	55
11	220	1010	0,93	2,05	0,35	0,77	0,07	0,16	26	57
12	340	1006	0,50	1,71	0,19	0,68	0,04	0,16	18	61
1	425	1004	0,46	1,98	0,19	0,83	0,04	0,16	19	79
2	437	1004	0,45	1,99	0,17	0,76	0,04	0,18	15	66
3	482	1004	0,39	1,86	0,15	0,70	0,04	0,19	13	60
4	502	1003	0,41	2,05	0,14	0,71	0,05	0,25	10	50
5	375	1005	0,51	1,93	0,21	0,78	0,06	0,21	18	66

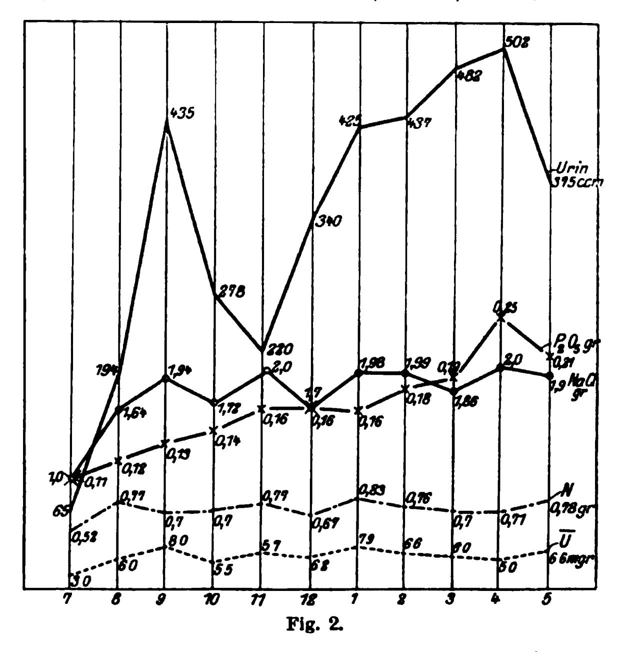


Fig. 2.

Die Kurve (Fig. 2) zeigt in bezug auf die Urinmenge im Anfang beträchtliche Schwankungen, wie sie schon von Quincke als morgendliche Harnflut bezeichnet wurden. Die Kochsalzwerte stellen sich bald auf ein konstantes Niveau gut ein. Die Phosphate verhalten sich etwas abweichend, indem sie im Laufe von 10 Stunden allmählich in ihrer Ausscheidung um etwa 0,1 g zunehmen. Die N-Werte schwanken zwischen 0,7 und 0,8 g, die Harnsäure hält sich ziemlich konstant.

Versuch 6: O., Pneumonie vor einem Monat. Wir warteten den wie gewöhnlich zu beobachtenden Abfall der Urinmenge ab und injizierten erst nach einer sechsstündigen Vorperiode.

Tabelle VI.

Zeit	Urin-menge	Spez. Gewicht	NaCl g %	NaCl g absolut	N g %	N g absolut	P_2O_5 g %	P_2O_5 g absolut	Harnsäure mg %	Harnsäure mg absolut	
7	99	1019	1,35	1,33	0,92	0,92	0,18	0,18	7,5	7,4	
8	182	1010	0,55	1,00	0,53	0,97	0,05	0,09	11,6	21,2	
9	410	1007	0,47	1,92	0,27	1,09	0,04	0,16	8,2	33,7	
10	546	1005	0,34	1,85	0,19	1,04	0,03	0,18	5,0	27,3	
11	516	1005	0,35	1,81	0,16	0,84	0,04	0,19	11,0	56,8	
12	314	1008	0,53	1,66	0,28	0,89	0,06	0,19	6,2	19,6	**12 h 10 0,3 Pituglandol intramuskulär**
1	160	1016	1,21	1,93	0,52	0,84	0,16	0,25	5,0	8,0	
2	150	1019	0,40	2,11	0,59	0,89	0,17	0,25	8,7	13,1	
3	164	1016	1,36	2,29	0,58	0,95	0,15	0,24	5,0	8,2	
4	454	1007	0,44	2,01	0,19	0,85	0.05	0,24	5,5	24,9	
5	794	1003	0,26	2,04	0,14	1,11	0,04	0,28	2,5	19,8	

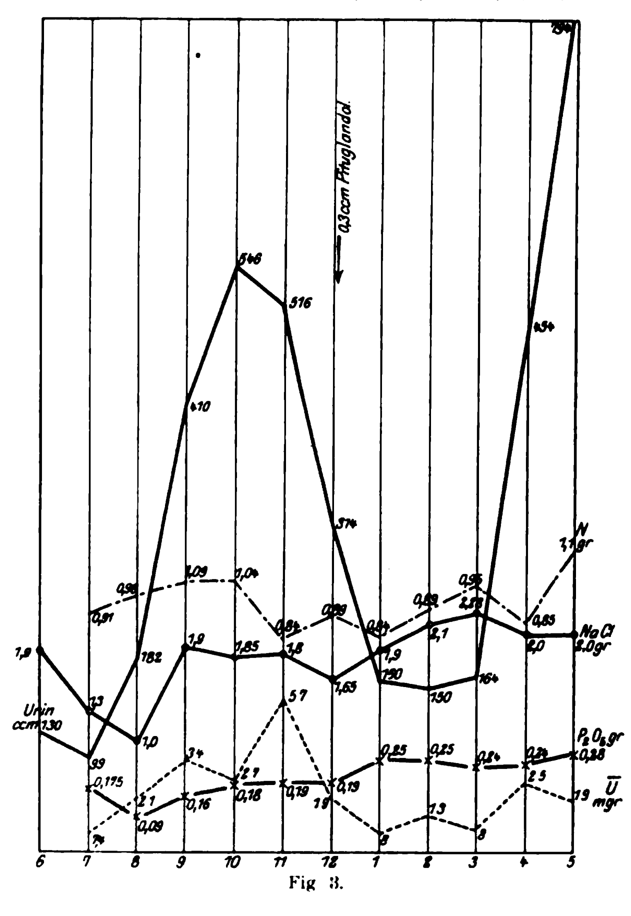


Fig. 3.

Die beigelegte Kurvenzeichnung (Fig. 3) zeigt deutlich, daß unter dem Einfluß des Pituglandols Kochsalz und Phosphor trotz Oligurie in der Tat in ihren absoluten Werten eine zweifellose Steigerung erfahren, die Phosphate noch stärker als Kochsalz. Wir werden auf diesen wichtigen Befund später noch zurückkommen. Die Harnsäure geht parallel der Urinmenge, die N-Werte bewegen sich zwischen 1,1 und 0,84 g.

Versuch 7: Adipositas, chron. Arthritis. Dieselben Versuchsbedingungen.

Tabelle VII.

Zeit	Urinmenge	Spez. Gewicht	NaCl g %	NaCl g absolut	N g %	N g absolut	P_2O_5 g %	P_2O_5 g absolut	Ü mg %	Ü mg absolut	
7	96	1011	0,89	0,86	0,51	0,49	0,07	0,07	18,9	18,1	
8	592	1002	0,23	1,38	0,11	0,66	0,02	0,12	5,2	30,8	
9	376	1004	0,47	1,76	0,19	0,70	0,03	0,12	7,8	29,3	
10	178	1007	0,68	1,22	0,19	0,34	0,06	0,10	33,8	60,7	
11	450	1005	0,61	2,73	0,18	0,80	0,04	0,16	1,6	72,0	Verspätete Wasserzufuhr
12	537	1003	0,39	2,14	0,11	0,59	0,02	0,13	4,9	26,5	
1	335	1005	0,51	1,73	0,16	0,54	0,04	0,12	19,5	65,3	1[10h] 0,5 ccm Pituglandol
2	300	1008	0,74	2,23	0,24	0,72	0,06	0,19	15,6	46,8	
3	305	1010	1,06	3,25	0,22	0,67	0,06	0,18	8,3	25,3	
4	350	1005	0,68	2,41	0,17	0,59	0,04	0,15	5,1	17,7	
5	540	1001	0,44	2,38	0,12	0,65	0,03	0,16	3,9	21,2	
6	475	1003	0,43	2,06	0,13	0,62	0,03	0,14	5,5	26,1	

Der Abfall der Urinmengen ist hier nicht so hochgradig wie in den früheren Versuchen. In bezug auf die Steigerung der Kochsalzausscheidung ist der Versuch aber recht bemerkenswert. Von 1,7 g steigt die absolute Kochsalzmenge bis auf 3,2 g. Die Stickstoffmenge nimmt nach der Injektion etwas zu, um dann allmählich abzufallen. Die P-Werte zeigen einen ziemlich starken Anstieg. Die Harnsäureausfuhr erscheint herabgesetzt.

Aus den mitgeteilten Tabellen und Kurven geht folgendes hervor:

1. Die Urinmenge fällt beim Menschen nach intramuskulärer Injektion von Pituglandol stark ab; nach einigen Stunden befreit sich der Körper von dem retinierten Wasser durch eine ausgesprochene Harnflut.

2. Das Kochsalz zeigt in seinen prozentualen Werten stets einen Anstieg, bei den ausgeführten Salzversuchen ebenfalls konstant in seiner absoluten Ausscheidung.

3. Der Stickstoff verläuft in zwei Wasserversuchen parallel der Urinmenge, in zwei weiteren Wasserversuchen deutlich unabhängig von der Urinmenge im Sinne einer Steigerung, in den Salzversuchen erscheint er in seiner Ausscheidung kaum beeinflußt.



4. Die Phosphate steigen prozentual und absolut konstant an.
5. Die ausgeschiedene Harnsäure geht meist parallel der Urinmenge. Doch kommen auch weitgehende Unregelmäßigkeiten vor.

Falta ist der Meinung, daß die diuretische Wirkung des Hypophysenextraktes beim Menschen sehr beträchtlich sein könne; wir müssen dieser Annahme entgegentreten. Die mitgeteilten Versuchsresultate stehen aber auch mit den Ergebnissen des Tierexperiments in schroffem Widerspruch. Dort bekommt man nach Injektion von Hypophysenextrakt Zunahme der Harnausscheidung, hier dagegen konstant Oligurie. Man erinnert sich an die von Schäfer mitgeteilten Beobachtungen an Hunden und Kaninchen, wo auch in einem gewissen Teil der Fälle wenigstens vorübergehend die Harnmenge sank; Schäfer und Herring sprechen von einer relativen Überregbarkeit, speziell der Nierengefäße dieser Tiere, gegenüber dem Hypophysenextrakt.

Wie ist nun diese sekretionshemmende Wirkung zu erklären?

Wir glauben eine allgemeine Vasomotorenwirkung ablehnen zu dürfen; denn die fortlaufende Messung des Blutdrucks ergab keine nennenswerten Schwankungen, das Verhalten der Pulsfrequenz auch nicht. Die Reaktion der Nierengefäße gegenüber Pituglandol kennen wir aber nicht. Möglicherweise befolgen sie den gesetzten Reiz mit einer nachhaltigen Kontraktion, was zu einer Verlangsamung des Blutstroms in der Niere führen muß. Die einsetzende Oligurie kann also reine Vasomotorenwirkung sein.

Damit ist aber das Verhalten der festen Harnbestandteile bei ihrer Ausscheidung nicht erklärt. Die Bestimmung der Kochsalzwerte liefert hier ein wichtiges Argument für die Annahme einer Wirkung des Pituglandols auf die Nierenzelle selbst. Wäre eine verschlechterte Zirkulation in der Niere allein Schuld an dem Zustandekommen der Oligurie, so müßte man erwarten, daß die Kochsalzausscheidung zwar prozentual zunimmt, die absoluten Werte sich aber bestenfalls auf gleicher Höhe halten wie in den Vorperioden. Bittorf führte bekanntlich Versuche aus über den Einfluß von Zirkulationsstörungen auf die menschliche Niere; er verfolgte den Wasser- und Salzstoffwechsel bei einem Fall von orthostatischer Albuminurie. In Bettruhe führten 15 g Kochsalz zur sofortigen Harnflut mit fast völliger Ausscheidung der zugeführten Chlormengen. Beim Aufstehen hingegen kommt es dann zu starkem Absturz der Harnmenge, und von dem Kochsalz bleibt trotz hoher prozentualer Ausfuhr fast die Hälfte retiniert. In unsern Versuchen sehen wir etwas ganz anderes; die Urinmenge sinkt, trotzdem kommt es aber zu einer deutlichen Mehrausscheidung von Kochsalz. Man kann sich diese Tatsache nur



so erklären, daß Pituglandol die Salzausschwemmung direkt begünstigt. Der Befund steht in Widerspruch zu der von von den Velden vertretenen Ansicht, wonach es bei Injektion des Extrakts beim Menschen zu einer der Oligurie entsprechenden Kochsalzverhaltung kommen soll.

Die Phosphate zeigen in unseren Versuchen einen konstanten Anstieg, der in manchen Versuchen die Steigerung der Kochsalzausscheidung noch übertrifft. Wir möchten mit einer entsprechenden Verwertung dieser Erscheinung aber eher vorsichtig sein, denn in den angeführten Normalversuchen zeigt sich ebenfalls die deutliche Tendenz zum Anstieg der ausgeschiedenen Phosphormengen; auch macht schon Bittorf darauf aufmerksam, daß unter dem Einfluß von Zirkulationsstörungen die Phosphate nicht wie das Kochsalz retiniert, sondern im Gegenteil vermehrt ausgeschieden werden. Malcolm berichtet von einer Mehrausscheidung von P bei Hunden nach Verfütterung der Drüse. Thompson erwähnt eine leichte Steigerung, ebenso Franchini, Moraczewski, während Schiff keinen Einfluß nachweisen konnte. Nach Falta steigt der Quotient $\frac{N}{P_2O_5}$ im Harn bei Hunden, indem entsprechend einer starken Ausfuhr von Calcium viel P in den Darm mitgerissen wird.

Die Stickstoffwerte zeigen ein wechselndes Verhalten; es lassen sich daraus keine Gesetzmäßigkeiten ableiten. Malcolm bekam in Tagesversuchen am Hund nach Fütterung getrockneter Drüse eine leichte Retention, Thompson und Johnson im Gegenteil eine Steigerung der N-Ausfuhr; ähnlich sind die Resultate von Falta (Hunde). Die in der Literatur vorliegenden Angaben über Versuche am Menschen sind ebenso widersprechend. Schiff sah beim Normalen keine Beeinflussung durch Hypophysistabletten, bei einem Fall von Akromegalie kam es zu einer leichten Steigerung, bei Paralysis agitans zu einer Verminderung der Ausscheidung. Mehrwöchige Versuche von Elfer an einem Adipösen ergaben keine deutliche Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels. Moraczewski stellte bei Akromegalie wieder eine gesteigerte N-Ausfuhr fest.

Die Harnsäurezahlen lassen sich nicht in eindeutiger Weise verwerten. Falta und Nowaczynski fanden bei Akromegalie einen erhöhten, bei Dystrophia adiposogenitalis einen eher tiefen endogenen Harnsäurewert; dabei steigerte zugeführtes Purin die Harnsäureausscheidung in dem letzteren Fall kaum. Falta beobachtete dann weiterhin beim Hund eine Vermehrung der Ausscheidung nach Injektion von Infundibulin unter gleichzeitiger Verminderung des Allantoinstickstoffs. In unsern Versuchen am Menschen bekamen wir im Gegenteil nach erfolgter Injektion meist eine Verminderung der ausgeschiedenen



Harnsäuremengen. Wir halten dieses Resultat aus methodischen Gründen aber nicht für absolut beweisend.

Aus dem Gesagten geht mit Sicherheit hervor, daß **Pituglandol die Kochsalzausscheidung elektiv begünstigt;** unsere Versuche stimmen darin überein mit den Beobachtungen von Falta, welcher in der Substanz einen Regulator für den Salzstoffwechsel erblickt. Ob durch Wirkung auf die Niere allein oder durch Mobilisierung von NaCl in seinen verschiedenen Depots, mag dahingestellt bleiben.

Die Tatsache ist von großer Bedeutung für das Verständnis der Polyurie beim Diabetes insipidus. Wir konnten in früheren Versuchen beim Normalen eine Verminderung der ausgeschiedenen Salze unter dem Einfluß von narkotisch wirkenden Stoffen konstatieren. Es schien der Organismus über einen Mechanismus zu verfügen, welcher die Salzausscheidung in erregendem Sinne zu beeinflussen vermag. Eine derartig wirkende Substanz ist also das Sekret der Hypophyse. Man ist versucht, die in bezug auf das Kochsalz gemachte Beobachtung in direkte Analogie zu setzen mit dem von Jungmann und Erich Meyer als „Salzstich" bezeichneten Effekt der Piqûre beim Kaninchen.

Die Polyurie beim Diabetes insipidus, das namentlich von Tallquist und E. Meyer betonte verschlechterte Konzentrationsvermögen der Niere erscheint als Ausdruck einer Hypofunktion der Hypophyse. Die Salzausscheidung wird verlangsamt, das Salz häuft sich im Körper an und kann nur durch übermäßiges Zuführen von Wasser aus dem Körper entfernt werden.

Literaturverzeichnis.

1. Anten, Zit. nach Metzner, Nagels Handb. II/1.
2. Asher und Pearce, Nachweis der sekretorischen Innervation der Niere. Zentralblatt f. Physiol. **27**, Nr. 11. 1913.
3. Bernard, Cl., Lecons de physiologie expériment.
4. Bittorf, Zur Pathologie des Wasser- und Salzstoffwechsels. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1908, **94**, 84.
5. Bradford, The innervation of the blood vessels. Journ. of physiol. 1889, **10**.
6. Cow, Einige Studien über Diurese. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **96**, 393. 1912.
7. Dale, Biochemical Journ. **4**, Nr. 9. 1909.
8. De Bonis und Susanna, Über die Wirkung des Hypophysenextrakts auf isolierte Blutgefäße. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 169. 1909.
9. Eckhard, Untersuchungen über Hydurie. Beiträge f. Anat., Physiol., **4—6**. 1869—1872.
10. Elfer, Über die Wirkung des Extraktes aus dem Infundibularteil der Gland. pituitaria unter pathologischen Verhältnissen. Deutsches Archiv f. klin. Med. **110**, 259. 1913.



11. **Falta**, Beziehungen der inneren Sekretion zum Salzstoffwechsel. Kongr. f. innere Medizin **26**, 138. 1909. — Weitere Mitteilung über Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 30, S. 1059. — Die Erkrankung der Blutdrüsen. Springer 1913.

— und **Nowaczynski**, Über die Harnsäureausscheidung bei Erkrankung der Hypophyse. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38.

12. **Folin** und **Denis**, On the colorimetric determination of uric acid in urine. Journ. of biolog. chem. **14**, 95. 1913.

13. **Franchini**, Die Funktion der Hypophyse und die Wirkung der Injektion ihres Extrakts bei Tieren. Berliner klin. Wochenschr. 1910, S. 613.

14. **Frankl-Hochwart** und **Fröhlich**, Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins (Pituitrins) auf das symp. und autonome Nervensystem. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 347. 1910.

15. **Frey** und **Kumpiess**, Beeinflussung der Diurese durch Narkotica. Zeitschr. f. experim. Med. **2**, 65. 1913.

16. **Grünwald**, Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Niere. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 360. 1909.

17. **Hedbom**, Skand. Archiv f. Physiol. 8, 161. 1898.

18. **Herring**, The action of pituitray extracts on the heart and circulation of the frog. Journ. of physiol. **31**, 429. 1904.

19. **Howell**, Journal f. experim. Med. **3**, 245. 1898.

20. **Jungmann** und **Meyer**, Über die Beeinflussung der Nierentätigkeit vom Nervensystem aus. Kongr. f inn. Med. **30**, 211. 1913; Archiv f. experim. Pathol. und Pharmakol. **73**, 49. 1913.

21. **Kepinow**, Über den Synergismus von Hypophysisexktraten und Adrenalin. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 247. 1912.

22. **Langendorf**, Über die Innervation der Coronargefäße. Zentralbl. f. Physiol. 1907, **21**.

23. **Magnus** und **Schäfer**, The action of pituitary extracts upon the kidney. Journ. of physiol. Proc. **27**. **IX**. 1901/02.

24. **Malcolm**, On the influence of pituitray gland substance on metabolism. Journ. of physiol. **30**, 270. 1903.

25. **Meyer, E.**, Über Diabetes insipidus und andere Polyurien. Deutsches Archiv f. klin. Med. **83**, 1. 1905; Deutsche Klinik **13**, 2. Ergänzungsbd., S. 271. 1911; Zeitschr. f. klin. Med. **74**, 352. 1912.

26. **Moraczewski**, Stoffwechsel bei Akromegalie. Zeitschr. f. klin. Med. **43**, 336. 1901.

27. **Oliver** und **Schäfer**, On the physiol. action of extracts of pituitary body and certains other glandular organs. Journ. of physiol. **18**, 277. 1895.

28. **Pal**, Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysenextrakts auf isolierte Blutgefäße. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 253. 1909.

29. **Paton** und **Watson**, The action of pituitrin, adrenaline and barium on the circulation of the bird. Journ. of physiol. **44**. 1912.

30. **Renner**, Über die Innervation der Niere. Deutsches Archiv f. klin. Med. **110**, 101. 1913.

31. **Schäfer**, Die Funktionen des Gehirnanhangs. Berner Universitätsschriften 1911, H. 3.

— und **Herring**, The action of pituitary extracts upon the kidney. Philosoph. Transactions Roy. Soc. London 1908, S. 199. (Serie B.)

— und **Vincent**, The physiolog. effects of extracts of the pituitary body. Journ. of physiol. **25**, 87. 1899/1900.



32. Schiff, Über die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysis und Thyreoideapräparate. Zeitschr. f. klin. Med. 1897, **32**. Suppl. S. 284.
33. Schneider und Spiro, Zit. nach Metzner, Nagels Handb. II./1.
34. Smirnow, Nerven in der Niere. Anat. Anzeiger 1901, Nr. 19, S. 34.
35. Tallquist, Untersuchung über einen Fall von Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. **49**, 181. 1903.
36. Thompson und Johnson, Note on the effects of pituitary feeding. Journ. of physiol. **66**, 189. 1905.
37. Von den Velden, Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 45, S. 2083.
38. Werschinin, Über die Herzwirkung des Pituitrins. Archiv f. d. ges. Physiol. **155**, 1. 1913.

Experimentelle Untersuchungen in der Neurologie mit besonderer Berücksichtigung der Abderhalden-Reaktion.

Von

Dr. **Heinrich Ahrens,**

jetzt in Levico (Südtirol).

(Aus der Psychiatrischen Klinik Jena [Direktor: Geheimer Rat Binswanger].)

(Eingegangen am 15. Dezember 1913.)

Abderhalden hatte in großen Zügen auf alle Möglichkeiten hingewiesen, unter denen seine Fermentreaktion ein klinisch-diagnostischer Behelf werden kann. Demnach vermochten spätere Untersucher nur mehr das Verdienst zu erwerben, Abderhaldens Aufforderung zu folgen und auf den verschiedenen Gebieten der Medizin an ihrem klinischen Material zu erproben, unter welchen Umständen die Reaktion im einzelnen Falle eintritt und was man diagnostisch aus ihr schließen darf.

Schon seit langen Jahren war von den verschiedensten Seiten vermutet und behauptet worden, daß es Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Organen gibt, so daß die Erkrankung des einen auch eine Schädigung des anderen bedingt. Bewiesen war es z. B. für den Basedow, wo nach operativer Verkleinerung der Struma das Herzleiden besser wurde. Als Abderhalden uns seine Methode schenkte, war dem Kliniker die Möglichkeit gegeben, sowohl manche von den früher vermuteten als auch ungeahnte Beziehungen dadurch aufzudecken, daß er bei der Erkrankung eines Organes oder bei einem ätiologisch unbekannten Leiden einfach der Reihe nach alle Organe auf Abbau prüfte (Abderhalden, Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und Immunitätsforschung 1912).

Daß sich aus diesen Untersuchungen noch zahlreiche spezielle Fragestellungen ergeben mußten, ist selbstverständlich.

Auf dem Gebiete der Psychiatrie ist Fauser als erster mit seinen Erfahrungen an die Öffentlichkeit getreten. An unserer Klinik hat nach ihm Wegener auf Anregung der Herrn Geh. Rat Binswanger und nach den von ihm gegebenen Gesichtspunkten mit den gleichen Untersuchungen begonnen. Als Wegener für längere Zeit erkrankte, habe ich die von ihm begonnene klinische Arbeit weitergeführt. Neben der klinischen Beobachtung suchte ich besonders durch experimentelle Untersuchungen einer neuen Frage näherzutreten: Bei welchen Er-



krankungen auf dem Gebiete der Neurologie Abderhalden-Reaktion vorkommt und was wir im einzelnen Falle aus dem Nachweis der Fermente schließen dürfen. Wegen der vielfachen, noch unbekannten Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Organen war es, wie Abderhalden vorgeschlagen, notwendig, Erkrankungen von Lunge, Leber, Niere, Milz, Pankreas, Muskulatur usw. bezüglich der Reaktion zu untersuchen. Nachdem dann nachgewiesen war, daß diese Organe bei gewissen Läsionen zur Produktion verschiedener Fermente Anlaß geben können, erwuchs die weitere Aufgabe, zu untersuchen, bei welchen Schädigungen bestimmter Hirnteile, Rückenmarksabschnitte und der einzelnen Nerven es zu abnormer Funktion von anderen Organen kommt.

Am 29. V. und 26. VI. 1913 konnte ich bereits in der Medizinischen Gesellschaft Jena auf Grund klinischer Beobachtungen und der entsprechenden Tierexperimente berichten, daß man auch auf dem Gebiete der Neurologie, Chirurgie usw. aus dem Vorhandensein der entsprechenden Fermente unter gewissen Bedingungen auf das Kranksein der abgebauten Organe, wie Nerv- und Muskelgewebe, schließen kann. So fand ich z. B. Fermente bei intraduralen und besonders subarachnoidealen Blutungen, noch mehr bei gewissen eitrigen Prozessen am Gehirn, nach mechanischen Verletzungen des Gehirns, bei Schlauchlähmung, Syringomyelie, spinaler Muskelatrophie, Neuritis und mechanischen Verletzungen der Nerven. Die Fermente waren 1—6 Tage nach der Läsion schon nachweisbar und blieben es dann so lange, bis der Prozeß in Heilung ausging oder aber zu einer sanatio cum defectu geführt hatte. Es wurden dann bei einer abgeheilten Neuritis oder bei Nervenresektion mit Muskelatrophie keine Fermente mehr produziert, wenn der Prozeß abgelaufen war. Es kam jedoch vor, daß die Fermente die klinische Heilung bis zu ca. 14 Tagen überdauerten.

Demnach war erwiesen, daß unter Umständen selbst bei sicher organischen Nervenleiden in gewissen Stadien des Krankheitsprozesses der Abbau ganz fehlen kann!! Die Experimente zeigten weiter, daß bei erneuter Schädigung die Fermente immer wieder auftreten, und zwar hatte ich den Eindruck, daß der Organismus sensibilisiert wurde, so daß z. B. ein Hund, der bei der ersten intralumbalen Injektion einer gewissen Dosis Bakteriengift oder Chemikalien seine Fermente erst am 4. Tage bekam und sie dann wieder verlor, nach der dritten Injektion schon nach einem Tage reagierte. In solchen Fällen scheinen die Fermente nach Abheilen des Leidens auch schneller zu verschwinden, sicher wage ich das noch nicht zu beurteilen; über diese Frage kann nur eine große Anzahl von Sektionen entscheiden, da sonst der Einwand besteht, die Ausheilung sei in dem speziellen Falle schneller oder langsamer erfolgt oder die Läsion sei doch nicht ganz gleichstark gewesen.

Abderhalden und Schiff haben diese Frage dadurch direkt gelöst, daß sie subcutan und intravenös artfremdes Eiweiß einspritzten. Sie fanden bei diesem Vorgehen, daß die Fermente viel schneller auftraten, wenn der Körper durch frühere gleiche Einspritzungen geübt war. Durch meine Experimente werden die Beobachtungen von Abderhalden und Schiff (Zeitschrift f. physiolog. Chemie 87. 1913) auch für klinische Verhältnisse bestätigt, da bei meinen Versuchen auch dann, wenn die abnormen Stoffe dem eigenen Körper entstammen, die gleiche Beschleunigung in der Fermentproduktion eintrat.

Nun fragt es sich, ob man auch umgekehrt — z. B. bei der Epilepsie — schließen darf, daß, wenn die Fermente sehr bald nach einem Anfalle da sind, der Patient schon vorher öfters Anfälle — vielleicht unbeobachtet nachts — gehabt haben muß.

In welcher Zeit der Organismus die Fähigkeit, Fermente schnell zu bilden, wieder verliert, wissen wir noch nicht; erschwert wird die Beantwortung dieser Frage noch dadurch, daß es anscheinend individuelle Unterschiede bezüglich der Schnelligkeit der Fermentproduktion gibt. Nach 3 Wochen waren bei Abderhalden und Schiff die Fermente wieder geschwunden, bei mir blieben sie meist länger; bei mir handelte es sich aber auch nicht um eine einmalige Zufuhr von abnormen Stoffen.

Erschwert wurden diese Untersuchungen weiter dadurch, daß auch Funktionsstörungen zum positiven Abderhalden führen können, die keine sichtbaren anatomischen Abnormitäten erkennen lassen.

Auch hatte ich nachgewiesen, daß es gegen die einzelnen Gehirnteile und Nerven nicht spezifische Fermente gibt oder die etwa vorhandenen spezifischen von den gemeinschaftlichen soweit überlagert werden, daß mit der Ninhydrin-Probe eine sichere, klinisch brauchbare Differentialdiagnose nicht gestellt werden kannta.

Herr Professor Abderhalden war so liebenswürdig, mir mitzuteilen, daß er den Versuch gemacht habe, die verschiedenen Nervengewebe chemisch zu differenzieren. Dabei stelle es sich heraus, daß immer die gleichen Aminosäuren in ungefähr gleichen Mengenverhältnissen erhalten werden. Es scheine, daß die Proteine der Nervensubstanzen durchgehends in mancher Beziehung einen sehr ähnlichen Bau besitzen.

Aus äußeren Gründen konnte ich mich der optischen Methode nicht bedienen. Es muß demnach noch erprobt werden, ob man mit derselben nicht doch klinisch verwertbare Unterschiede machen kann. Für die Lokalisation von Tumoren, Abscessen usw. im Gehirn wäre das natürlich von größter Bedeutung.

Stoffwechselabnormitäten wie Diabetes, gewisse Eiweißausscheidungen durch die Niere führen zu nervösen Störungen oder sind doch mit ihnen vergesellschaftet. Ich hatte darum auch versucht, mit der Re-



aktion zu erforschen, welcher Art diese Nervengifte seien. Ich bin hierin einem Vorschlage Abderhaldens gefolgt: aus dem Urin einer alten parenchymatösen Nephritis wurde das Eiweiß durch Kochen ausgefällt und mit dem Serum der gleichen Patientin angesetzt. Das Eiweiß wurde in diesem Falle nicht abgebaut. Es muß demnach vorläufig noch dahingestellt bleiben, ob das ausgeschiedene Albumen als solches schon im Körper kreiste und dann nicht blutfremd wirkte oder aber erst in der Niere diese Form annahm. Auch gaben klinische Untersuchungen noch keine Auskunft, warum Niere manchmal abgebaut wird, manchmal wieder nicht. Auf Anregung meines Chefs habe ich bei einer jugendlichen Kastrierten geprüft, ob durch die Entfernung der Eierstöcke die Funktionen der Hypophyse derartig gestört werden, daß die Fermentreaktion eine abnorme Tätigkeit anzeige; die Hypophyse wurde in diesem Falle nicht abgebaut (vgl. auch Deutsch, Köhler, Bauer).

Bei den menschlicher Erkrankungen haben wir es zu oft mit unreinen Fällen zu tun, so daß wir aus einem Fermentbefunde nur mit größter Reserve auf das Kranksein eines Organs mit Ausschluß anderer schließen können! Vielfach kennen wir auch die Ätiologie des Leidens nicht und können den Befund nicht jederzeit mit der Autopsie vergleichen.

Aus diesen Gründen schien es mir, wie gesagt, gleich bei Beginn meiner klinischen Untersuchungen als unumgänglich notwendig, die einzelnen menschlichen Erkrankungen, soweit als möglich, experimentell nachzubilden und dann die einzelnen Phasen mit der Abderhaldenreaktion zu prüfen. Da auf dem Gebiete der Neurologie, Chirurgie, Ohrenheilkunde usw. vor meinen Untersuchungen noch keine derartigen Beobachtungen vorlagen, — in großen Zügen hatte, wie gesagt, Abderhalden auf die Möglichkeiten hingewiesen und damit die Nachuntersuchung am klinischen Material aller Gebiete angeregt — so war es notwendig, folgende für alle späteren Untersuchungen prinzipiell wichtige Fragen zu beantworten, resp. vorliegende Befunde zu bestätigen.

Für welche Organe gibt es spezifische Fermente? Die nahen Beziehungen zwischen Struma, Thymus und Ovarien waren bekannt, und es war denkbar, daß sich die entsprechenden Fermente ganz oder teilweise decken können; ebenso bestand der Verdacht für verschiedene andere Drüsen.

Gibt es auch für die einzelnen Nerven und Gehirnteile verschiedene spezifische Fermente?

Unter welchen Umständen treten bei den einzelnen Organen diese Fermente auf?

Wielange nach der Läsion des Organes sind die Fermente schon nachweisbar, wann verschwinden sie? (Vgl. Abderhalden-Schiff.)

Welche Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Organen las-



sen sich mit der Abderhaldenreaktion nachweisen? Letztere Frage war bereits von mehreren Autoren bearbeitet.

Welche Beziehungen gibt es zwischen einzelnen Teilen des Gehirns, Rückenmarks, gewisser Nerven einerseits — und den einzelnen Organen anderseits?

Um der ersten Frage näherzutreten, habe ich auf Gehirn, Rückenmark, Nerven, Muskulatur, Lunge usw. traumatische, chemische und bakterielle Schädigungen wirken lassen, daneben rein raumbeengende Prozesse wie Paraffin-Injektionen. Die Bakterien wurden meist menschlichen Furunkeln entnommen, teils frisch verwendet, teils aus Kulturen, ferner aus dem Wundsekret von Hunden. Als chemisch-toxische Mittel dienten mir 80proz. Alkohol, konzentrierte Kochsalzlösung, durch Porzellankerzen filtrierte Bakteriengifte, endlich artfremde Sera (Gonokokkengift z. B. bei Höchster Farbwerken käuflich). Vorausschicken muß ich eine interessante, aber auch die Bewertung der Experimente ungemein erschwerende Tatsache, daß bei Hunden und gelegentlich auch beim Menschen sich ganz unerwartet spontan Fermente gegen irgendein Organ finden. So hatte ein anscheinend infektiöser Magendarmkatarrh alle Hunde des Stalles befallen; während der Krankheit bauten alle bis auf einen Leber ab (vgl. Abderhalden, Fauser, Bauer, Binswanger), nachher nicht mehr, wieder alle bis auf einen. Da ich Leberabbau sonst auch bei solchen Hunden spontan fand, die viel Morphium bekommen hatten, liegt der Verdacht, aber auch nur der Verdacht, nahe, daß hier das Morphium eine Rolle spielt. Da ich meine Hunde dringend anderweit brauchte, habe ich es leider unterlassen müssen, durch die Sektion festzustellen, welcher histologische Befund dem Leberabbau entsprach. Diese Beobachtung bei der Enteritis weist aber darauf hin, daß die Fermente auf ein sekundär erkranktes Organ gerichtet sein können und wir aus dem Vorhandensein von Fermenten, die auf ein bestimmtes Organ eingestellt sind, nicht gleich schließen dürfen, daß nun dieses Organ die Quelle des Leidens ist. Ein nervöser Patient hatte bei der Aufnahme Zucker im Urin, nachher nicht mehr. Solange der Zucker vorhanden war, bestand auch Leberabbau. Solche Beobachtungen zeigen weiter, wie vorsichtig man in der Deutung der Befunde sein muß. Da verschiedenartige, oft unkontrollierbare, Ursachen Anlaß zur Fermentproduktion geben und so zufällig gewisse Organgruppen schädigen können, so ist ein negativer Befund beweisender gegen gewisse Leiden, als ein positiver dafür!!

Die Abderhaldenreaktion ist eben so fein, daß sie, wie gesagt, auch Störungen anzeigt, für die sich keine anatomischen Grundlagen finden. So bekam ich eine Zeitlang immer widersprechend Resultate, bis ich entdeckte, daß auch die Narkose zum Abbau von verschiedenen Organen führen kann. Es scheint mir durchaus möglich, daß



ich bei der Deutung meiner Versuchsergebnisse noch mehrere derartige Begleitmomente übersehen und nicht in Rechenschaft gezogen habe; auch empfinde ich es selbst als einen Mangel, daß die einzelnen Versuche nicht sämtlich mehrfach wiederholt werden konnten, da sich immerhin der eine oder andere Fehler eingeschlichen haben könnte. Bei der langen Beobachtungsdauer einzelner Versuche und der großen Anzahl derselben, auch aus sonstigen Gründen war es bisher unmöglich. Ferner befürchte ich jetzt, wo wir die Sensibilisierung kennen, auch noch darin möglicherweise eine Fehlerquelle, daß ich mehrere Versuche an ein und demselben Hunde ausführte. In der klinischen Anwendung ist eben die Abderhaldenmethode eine so neue Sache, daß sich die gesamten Möglichkeiten gar nicht übersehen lassen und man damit rechnen muß, auch in der Zukunft noch von dem einen oder anderen Zufallsbefunde überrascht zu werden. Demnach möchte ich meine durch Tierexperimente gewonnene Erfahrung auch nicht direkt auf den Menschen übertragen wissen. Meine Arbeit soll nur ein Hinweis sein, in welcher Richtung unsere Untersuchungen am Menschen einen Erfolg versprechen, außerdem soll sie nach Möglichkeit auf Fehlerquellen aufmerksam machen, die z. B. anderen Untersuchern am Menschen bisher entgangen waren, wie die Narkose und der Tampondruck

Meine früheren Veröffentlichungen haben bereits verschiedene Untersucher, besonders in der Chirurgie und Ohrenheilkunde, veranlaßt, die Abderhaldenmethode weiter klinisch nutzbar zu machen. Da sich die Tierversuche, soweit sie inzwischen am Menschen nachgeprüft wurden, durchweg bestätigt haben, möchte ich jetzt einem vielseitigen Wunsche nachkommen und das einschlägige Material ausführlicher veröffentlichen als am 26. VI. 1913 und auf der Naturforscherversammlung in Wien. Ich habe dabei jetzt teilweise auch solche Befunde erwähnt, die mir noch nicht geklärt erscheinen, und die sich durch Hundeversuche allein wahrscheinlich auch nicht klären lassen. Auch lag mir weniger daran, für einige klinische Krankheitsbilder mehr den Nachweis erbracht zu haben, daß auch bei ihnen Abderhalden positiv ist; denn das mußte die jetzt von vielen hundert Seiten ausgeführte systematische Untersuchung des ganzen Materials von selbst ergeben, — es lag mir vielmehr daran, Fragen allgemeiner und prinzipieller Natur zu beantworten und das hauptsächlich auf Gebieten, wo das Material spärlich ist und wir nur bei bester Ausnützung bald zu einem abschließenden Urteil gelangen können.

Verschiedene meiner früheren klinischen Folgerungen sind heute wohl schon allgemein anerkannt; so z. B. daß das Vorhandensein von Fermenten nur besagt, daß gerade jetzt spezifische Zellen krank sind oder doch abnorme Stoffe in den Blutkreislauf senden, und man demnach



aus den Fermenten die akute oder fortschreitende Natur des Leidens erkennen kann, — mit anderen Worten: daß Defektzustände, abgelaufene Endzustände von früher akuten Krankheiten, keine Fermente mehr zu produzieren brauchen. Auch ist es heute wohl sicher, daß man den Befund bei der Reaktion als ein Symptom — wie das Fieber — nur in engstem Zusammenhang mit dem jeweiligen Krankheitsbild verwenden darf, weil zahlreiche Ursachen zur Fermentproduktion führen können und dieselbe auch zeitweise aussetzen kann. — Vielleicht walten auch hier Verhältnisse, wie bei der Lues, wo bei fortbestehendem Leiden die Wassermannreaktion zeitweise negativ ausfällt. — Es scheinen auch hier, wie sonst in der Natur, Gesetze allgemeiner Art zu gelten, so daß dieselben uns von ätiologisch klaren Fällen auf unklare schließen helfen, wie z. B. auf die multiple Sklerose, bei der ich einmal keine Fermente fand.

Interessant ist das schubweise oder intervalläre Auftreten verschiedener Leiden. Binswanger berichtete auf der Naturforscherversammlung in Wien über eine Form der Epilepsie, wo auch intervallär Gehirn abgebaut wird; solche Formen führten zur Demenz. Ganz ungeklärt ist aber noch die Frage, ob Prozesse, die öfters zum Abbau führten, sich wirklich gänzlich reparieren oder ob sie doch eine Schädigung und Lockerung des Zellgefüges im Sinne der Abnutzung hinterlassen. Ebensowenig wissen wir, ob reine Überanstrengung auch zum Abbau führen kann, oder ob wir es dann schon mit einem Kranksein im heutigen Sinne des Wortes zu tun haben. Bemerkenswert erscheint mir hierfür der Befund Bauers, welcher Muskelabbau bei hochgradiger Abmagerung mit Steigerung der mechanischen Muskelerregbarkeit feststellte.

Heilner und Petri glaubten bewiesen zu haben, daß es keine spezifischen Fermente gäbe und zwar dadurch, daß sie bei Infektionen, Hunger und Kachexie im Blute unspezifische Fermente fanden. Gerade diese Beispiele sind nach meinen Beobachtungen unglücklich zur Entscheidung der Frage gewählt. So konnte ich bei Schädigungen allgemeiner Natur wie Narkose, Infektion usw. nachweisen, daß erst ein, und zwar das für das betreffende Gift empfindlichste Organ, dann aber auch der Reihe nach alle möglichen anderen Organe zur Fermentproduktion Anlaß gaben. Manche andere Beobachtungen von „Polyvalenz" werden sich wohl auch so erklären.

Spezieller Teil.

Ich lasse jetzt die Protokolle der wichtigsten Versuche folgen. Der Kürze und Übersicht halber sind alle nicht in den Rahmen dieser Arbeit gehörigen Beobachtungen fortgelassen oder nur soweit, als zur Klärung unserer Befunde notwendig, kurz erwähnt. Alle experimentellen Untersuchungen sind von mir persönlich ausgeführt.



Wenn ein Hund ca. 10 Minuten mit reinem Äther narkotisiert wurde, so war nach ca. 5 Tagen die Reaktion auf Gehirn und andere Organe negativ, auf Lunge dagegen schwach positiv. Der gleiche Versuch wurde durch Zufall mit einem schlechten Äther gemacht: hier war der Lungenabbau stark positiv. Wie bei anderen Versuchen, so fanden sich auch hier individuelle Unterschiede.

Wenn ein Hund ca. $^3/_4$ Stunden abgesehen von den Narkosezufällen mit Äther narkotisiert wurde, indem man möglichst viel aufgoß, so war nach 5 Tagen Gehirn und Lunge positiv, sonstige Organe negativ.

Bei einer Chloroformnarkose, welche unter den gleichen Bedingungen ausgeführt wurde wie die Äthernarkose beim ersten Versuch war nach 4 Tagen Gehirn positiv, Lunge und Milz negativ.

Wenn eine Chloroformnarkose unter den bei Hunden dabei üblichen Narkosezufällen (Atemstillstand usw.) ca. $^1/_2$ Stunde lang durchgeführt wurde, so war nach 4 Tagen Gehirn, Nervensubstanz, Lunge stark positiv, Milz und Leber schwach positiv, mitunter auch Niere schwach positiv, Muskel dagegen negativ.

Die durch Chloroform bedingten Schädigungen traten im allgemeinen früher ein und wirkten auch länger nach, als die unter gleichen Verhältnissen durch Äther bedingten. Hunde sind für Chloroform besonders empfindlich. Zu genauen Vergleichen eignen sich Hundeversuche nicht, da man beim Hunde noch weniger, als beim Menschen beurteilen kann, wieviel im einzelnen Falle wirklich zugeführt wurde und wieviel vorbeiging. Nachdem nun öfters sich wiederholende Schädigungen einerseits die Fermente sichtlich früher erscheinen lassen, schien es mir anderseits, daß solche aufeinanderfolgende Schädigungen die Fermente auch kürzer persistieren lassen, da der Körper gleichsam Übung im Abbau abnormer Stoffe bekommt. Sicheres darüber kann nur der Vergleich großer Zahlen geben, jedenfalls wagte ich nicht, etwa durch Hundenarkose dieser Frage näherzutreten. Ebensowenig habe ich versucht, z. B. Narkosegemische auf ihre Giftigkeit zu prüfen; das muß alles der Beobachtung am Menschen überlassen bleiben.

Am Menschen sind diese an Hunden gewonnenen Resultate von mir und anderen mehrfach bestätigt worden. Wegner hat bereits auf dem Mitteldeutschen Psychiatertag in Jena darüber berichtet.

Etwas genauer dosieren, als die Narkose mit Äther und Chloroform, ließen sich die Lumbalanästhetica: Novocain, Eucain und Tropacocain. Die Präparate wurden meist in 5proz. Lösung eingespritzt, die Menge variierte sowohl nach der Größe des Hundes als besonders bezüglich der Dosis, die nötig war, um vollkommene Analgesie hervorzurufen. Nun gelang es mir durchaus nicht immer, Liquor zu erhalten, auch der Eintritt der Analgesie war nicht immer ein genügender, so daß öfters noch nachgespritzt werden mußte. Bei diesem Vorgehen zeigte es sich,



daß das Tropacocain im allgemeinen nicht nur prompter wirkte, sondern auch die letzten Spuren seiner Wirkung früher und gleichmäßiger verschwanden, als bei den anderen Mitteln. Besonders beim Novocain beobachtete ich noch Störungen anderer Art. Der Nervenabbau dauerte nicht nur manchmal länger, sondern es trat gelegentlich auch Abbau von Leber und Pankreas auf. Ich bin diesem Befunde weiter nachgegangen; die diesbezüglichen Untersuchungen konnten noch nicht abgeschlossen werden. Denkbar wäre es ja, daß die Narkotica, Lumbalanästhetica und sonstigen medicamentösen Mittel nicht sowohl vom Blute aus auf die einzelnen Organe wirken, sondern daß die Störungen teilweise von einem Nervenzentrum aus bedingt werden, ähnlich dem Zuckerstich.

Auch hinsichtlich seiner Empfindlichkeit gegenüber den Anaestheticis scheint das Zentralorgan sich ähnlich zu verhalten, wie die peripheren Nerven; bei beiden kommt es durch Berührung mit dem Präparat zum Abbau. Da das Präparat also sichtlich Störungen im Gehirn machen kann, so werden nach der neuen Erkenntnis meine diesbezüglichen Folgerungen, die ich auf dem Psychiatertag in Halle vorgetragen habe, hinfällig. Hinweisen möchte ich hier noch auf die oft lange andauernden Schmerzen, die bei Leitungsanästhesie am aufsteigenden Kieferaste bestehen; vielleicht beruhen sie auf einer durch das Anaestheticum bedingten Neuritis.

Endlich habe ich auch noch Versuche mit der Bierschen Venenanästhesie gemacht; hier fand sich eigentümlicherweise gelegentlich auch Muskelabbau. Da dieser eigenartige Befund noch nicht am Menschen nachgeprüft wurde, will ich nicht näher darauf eingehen, auch die Giftwirkung gewisser Schlafmittel soll anderweit abgehandelt werden.

Wenn auch die einzelnen Präparate bei Hund und Mensch verschieden giftig wirken mögen, so glaube ich doch, daß wir in der Abderhaldenmethode ein Mittel gefunden haben, mit dem es uns gelingt, die Schädlichkeit der einzelnen Präparate und ihrer Kombinationen bei den verschiedenen Applikationsmöglichkeiten auch beim Menschen zu bestimmen.

Nachdem meine Hundeversuche der Anlaß zu den entsprechenden Untersuchungen am Menschen geworden sind, haben sie ihren Zweck größtenteils erfüllt, und es erübrigt sich, noch ausführlicher auf sie einzugehen. Für den Menschen gültige Schlüsse können doch nur am Menschen gewonnen werden.

Ein Gebiet, auf dem unsere bisherigen klinisch-diagnostischen Untersuchungsmethoden oft nicht ausreichen, sind die traumatischen und entzündlichen Schädigungen des Gehirns und der Nerven. Nachdem mir die klinischen Untersuchungen gezeigt hatten, daß der Gehirn-

resp. Nervenabbau nicht nur bei Psychosen auftritt, sondern auch bei den verschiedensten Nervenerkrankungen, habe ich, wie gesagt, möglichst alle praktisch wichtigen Läsionen nachzubilden versucht und mit Abderhalden geprüft. Dabei ergab sich, daß eine commotio cerebri auch schon Fermente auslösen kann.

Umwickelt man den Hundekopf oder den Stock mit einem Tuche und schlägt dann so fest auf den Schädel ein, daß der Hund nicht mehr schreit und zusammenbricht, so treten nach einigen Tagen Fermente gegen Gehirn und Muskel auf. Das gleiche kann man manchmal dadurch erreichen, daß man mit einem stumpfen Meißel und entsprechend starken Schlägen ein etwas dickeres Schädeldach eröffnet. In beiden Fällen fanden sich am Gehirn keine sichtbaren Veränderungen. Die Beobachtung kann für die Unfallbegutachtung wichtig werden, sie zeigte aber auch wieder, daß die Reaktion Störungen anzeigen kann, die anatomisch nicht nachweisbar sind. Auch in der Psychiatrie gibt es Beispiele hierfür.

Wenn ein Tampon lose auf die unverletzte Dura gelegt wird und dort länger liegen bleibt, so schädigt er das Gehirn nicht. Wenn der Tampon von Anfang an infiziert war, dann hängt es anscheinend von der Virulenz der Bakterien ab, ob die Dura durchdrungen wird oder nicht. Meine Versuche glichen hier denen von H. Streit (Arch. f. Ohrenheilkunde 1910). Auch meine Resultate decken sich im wesentlichen mit den seinen. Wenn bezüglich der Zeitdauer meine Beobachtungen von den seinen abweichen, so mag das wohl an der verschiedenen Virulenz der Entzündungserreger gelegen haben.

Sobald man nun aber den Tampon fest auf das Gehirn aufpreßte, änderte sich sichtlich die Permeabilität der Dura für Bakterien: sie wurde schneller durchdrungen, als wenn man einen gleichen Tampon mit dem gleichen Infektionsstoff, jedoch ohne Druck auf die andere Schädelseite legte. Je nach Stärke der Infektion und deren Dauer kann man bei diesen Versuchen alle Grade der gegen das Gehirn fortschreitenden Entzündung beobachten. Von der kleinzelligen Infiltration der Dura kommt es zu der Entzündung auch auf ihrer Innenseite, dann sehr bald zum Übergreifen auf die weichen Hirnhäute. Bevor nun das Gehirn selbst ergriffen wird und Abderhalden eintritt, findet sich noch ein Symptom, das am Hunde schwer, am Menschen aber leicht nachzuweisen ist: die Leukocytenvermehrung und die Eiweißvermehrung im Liquor!

Anatomisch kann man sich die Reihenfolge leicht vorstellen; wenn eine Infektion die Dura durchdrungen hat und auf die weichen Häute übergreift, so fallen schon bei der Entzündung der Arachnoidea die Leukocyten in den subarachnoidealen Lymphraum hinein und werden mit dem Liquor in den Lumbalsack gespült. Das gleiche gilt auch für das Eiweiß. Schon nach 6—12 Stunden können diese Elemente bis in



den Lumbalsack hinunter gelangt sein. Tatsächlich stimmen auch diese Versuche am Hunde genau mit denen überein, die Zange am Menschen erheben konnte. Zange (Arch. f. Ohrenheilkunde 1913/14) hat die Wichtigkeit der Lumbalpunktion auf Grund seiner Beobachtungen noch besonders hervorgehoben und dargetan, daß ohne dieselbe eine richtige klinische Bewertung der Abderhalden-Methode hier überhaupt ausgeschlossen erscheine, aber im Verein mit ihr die Reaktion sehr wichtige und sonst nicht erreichbare Aufschlüsse geben kann.

Speziell für die ohrenärztlichen Operationen scheint mir auch folgender Versuch wichtig: Ausgehend von den Versuchen Hitzigs habe ich einen Tampon ohne Infektion 1—2 Tage auf das Gehirn fest drücken lassen. Auch hier traten neben der bekannten Verfärbung des Gehirns Fermente auf. Ein Teil der Wirkung subduraler Hämatome mag wohl auch auf die Druckwirkung und der dadurch bedingten Kompression der Gefäße beruhen. Ob man die intra partum entstandenen intrakraniellen Hämatome als relativ belanglos ansehen darf, möchte ich demnach bezweifeln; ebenso ist es wahrscheinlich, daß die jahrelangen oder dauernden Beschwerden nach Schädelbrüchen, wie wir sie so häufig bei der Unfallbegutachtung sehen, großenteils durch den Bluterguß, seine Zerfallsprodukte und die durch ihn bedingte Kompression der Gefäße und des Gehirns bedingt werden. Ob diese Vermutung richtig ist, das kann natürlich nur der Erfolg entsprechender operativer Behandlung entscheiden.

Da schon eine genügend starke subarachnoideale Adrenalin-Einspritzung zum Abbau führen kann, so ist es wahrscheinlich, daß auch eine relativ kurzdauernde Blutleere schädigend wirkt. Ebenso scheint es glaubhaft, daß eine straffe Narbe der Hirnhäute nicht nur die Gehirn-, sondern auch die Gefäßpulsation und ferner den Liquorstrom mehr behindert, als ein weiches Fettpolster (Lexer). Einen geeigneten Fall vor und nach der Fettinplantation zu untersuchen, hatte ich bisher auch noch keine Gelegenheit.

Wahrscheinlich ist es mir endlich, daß auch die postoperativen Lähmungen großenteils durch den Druck des Blutergusses an der Oberfläche, noch mehr aber durch die Entzündung, welche durch die Zerfallsprodukte in der Tiefe hervorgerufen wird, bedingt sind.

Chirurgisch interessant ist ferner die Frage, welche Operationen am Schädel das Gehirn verträgt, ohne geschädigt zu werden. Wenn man den Schädelknochen mit dem Trepan öffnet oder aber, ohne zu stark zu schlagen, auch mit dem Meißel, so treten, wie gesagt, keine Fermente auf, solange die Dura unverletzt bleibt; sobald aber die Dura durchbrochen wurde, änderte sich die Sachlage. Wenn man z. B. die Dura mit einer feinen Nadel anhakt, aufhebt und so ohne Verletzung der anderen Häute 1 cm lang durchschneidet, so schadet es dem Gehirn

anscheinend dann nicht, wenn es gelingt, die Wundsekrete, besonders die Zerfallsprodukte des Blutes abzuleiten, so daß sie nicht durch die Durawunde auf das Gehirn gelangen. Gegen Wundsekrete, gegen die Zerfallsprodukte des eigenen Blutes, noch mehr gegen fremde Sera ist das Gehirn empfindlich. Wenn derartige Stoffe in genügender Menge auf das Gehirn wirken können, kommt es regelmäßig zum Abbau. Besonders stark wirkten gewaschene Blutkörperchen, wenn man sie steril subarachnoideal einspritzte. Der Einfluß von Wärme und Kälte, z. B. bei der Operation, konnte noch nicht genügend studiert werden; ebensowenig gelang es, einen Fall von Nervosität nach zu starker Sonnenbestrahlung oder einen Sonnenstich zu beobachten.

Nach den bisherigen Befunden war es wahrscheinlich, daß mechanische Verletzungen des Gehirns auch zum Abbau führten. Bewiesen wurde dies durch folgende Experimente:

Durch ein kleines Bohrloch im Knochen wurde ein feiner Hornbolzen ca. 2—3 mm tief in das Gehirn getrieben. Obwohl der Bolzen nur ca. 1,5 mm dick war, löste er doch Abderhalden aus. Da der Defekt im Gehirn bedeutend größer war, als der Bolzen, hatte ich den Eindruck, daß das Gehirn sich bei seinen Pulsationen weiter verletzt hatte. Es wurde ferner die gleiche Operation gemacht, nur mit dem Unterschiede, daß hier die Wunde über den Bolzen nicht geschlossen wurde, sondern durch einen Tampon längere Zeit offengehalten war. Wie sich bei der Obduktion nachweisen ließ, war dieser Bolzen von einer eitrigen Flüssigkeit umgeben, gegen das übrige Gehirn und den Liquorraum aber durch eine Granulationsmembran abgeschlossen. Nach vielen Wochen war hier immer noch Abderhalden positiv. In einem solchen Falle müßte nun weiter beachtet werden, ob Abderhalden negativ wird, wenn ein solcher Absceß durch eine dicke Granulationsmembran sich soweit abkapselt, daß keine neuen Gehirnzellen mehr zugrunde gehen; oder ob die Granulationsmembran doch noch genügend Gifte durchläßt, daß die Umgebung ständig weiter geschädigt wird. Leider gelang es mir in diesem Falle nicht, bei der Lumbalpunktion Liquor zu erhalten, es wäre aber denkbar, daß derselbe in einem solchen Falle wieder normal werden könnte.

Da Infektionen am Menschen ganz anders verlaufen, als beim Hunde, so würden diesbezügliche weitere Versuche doch die Frage des chronischen Hirnabscesses kaum fördern. Die Fragestellung ist ja gegeben. Hinweisen möchte ich noch auf zwei Befunde von Denker, der beim Hirnabsceß tatsächlich auch Abderhalden positiv fand.

Von intracerebralen Prozessen habe ich nur die aseptische und infizierte Embolie untersucht. Als Embolie dienten mir ganz feine, durch ein Haarsieb getriebene Fibringerinsel; die Injektion geschah durch die Carotis. In beiden Fällen erfolgte Gehirnabbau, stärker in dem Fall,

wo infizierte Embolie verwendet wurden. Der Hund mit der Infektion ging zugrunde; bei dem anderen konnte noch nach mehreren Wochen Abderhalden positiv nachgewiesen werden. Es ist demnach möglich, mit der Reaktion auch noch nach längerer Zeit eine einfache Ohnmacht von einer Embolie zu unterscheiden.

Eine Thrombose nachzubilden gelang mir nicht. Da die anatomischen Verhältnisse ähnliche sind, so können wir wohl auch hier einen Abbau erwarten.

Kurz eingehen möchte ich auf zwei Versuche, die der Ausgangspunkt der ganzen Arbeit waren. Wenn ein großer Nerv mit einem weichen Bande 1—2 Tage lang unterbunden wurde, so fand sich Muskel- und Nervenabbau, bis der Hund nicht mehr hinkte und die Schädigung wieder repariert war. Die Fermentproduktion dauerte zwar etwas länger, als die klinischen Symptome, es ist aber wohl anzunehmen, daß doch noch eine Zeit lang Störungen irgend welcher Art weiterbestanden, die nur keine klinischen Symptome mehr machten. Bei der zweiten Versuchsanordnung wurde der Nerv durchschnitten und seine Enden zwischen die Muskulatur verlagert. Hier dauerte die Fermentproduktion so lange, bis Nerv und Muskel verödet waren, der Muskelabbau überdauerte aber den Nervenabbau. Diese Versuche sind durch die klinischen jetzt längst überholt und bestätigt.

Nach diesen Versuchen ist die Reaktion vielleicht auch geeignet, uns einen Anhaltspunkt zu geben, wielange nach einer traumatischen Nervenläsion man auf eine spontane Ausheilung warten darf und kann, und wann der chirurgische Eingriff erfolgen muß. Dies nur ein Beispiel. Jeder klinische Fall wird natürlich seine besondere Fragestellung erfordern, die bei Kenntnis der einzelnen Möglichkeiten, in der Abderhalden Aufklärung geben könnte, sich wohl unschwer ergeben wird.

Daß die Lokalanästhetica auch periphere Nerven schädigen können, ist bekannt. So scheint es möglich, daß die einzelnen Mittel mit der Zelle eine ganz verschieden feste Bindung eingehen, und wenn sich endlich dieselbe wieder löst, verschieden viel Zellelemente zerstört oder doch gelockert werden. Stärker als dieses Mittel wirken Kochsalz und Alkohol. Vielleicht gibt uns die Reaktion auch noch Hinweise bei der Therapie z. B. der Ischias mit diesen Mitteln — wann die vorige Reaktion im Nerven abgelaufen ist.

Wie empfindlich auch der Muskel ist, bewies ein Fall am Menschen, wo eine intramuskuläre Hg-Infektion Fermente auslöste.

Die Frage, wie groß der geschädigte Muskel oder Nerv sein muß, damit die Fermente nachweisbar werden, konnte ich nicht sicher beantworten (vgl. Zange).

Im Hinblick auf die Befunde von Heilner und Petri möchte ich noch kurz eines Experimentes Erwähnung tun, obwohl es streng ge-



nommen nicht zu diesem Thema gehört. Als ich einem Hunde eine Bakterienemulsion in die Venen spritzte, trat Lungenabbau auf; als es mir aber gelang, von den gleichen Bakterien durch die Rippen auch in das linke Herz zu injizieren, wurden zahlreiche Organe abgebaut. Wo in dem Falle die nur in die Lunge injizierten Bakterien geblieben sind, weiß ich nicht; ob die Lunge hier als Filter oder Sterilisationsapparat fungierte, ebensowenig. Der Fall sei heute nur ein Beispiel dafür, daß auch bei Infektionen ein einzelnes Organ geschädigt und die Fermente ausschließlich gegen dieses geschädigte gerichtet sein können.

Daß diese Arbeit kein abgeschlossenes Ganzes ist, habe ich schon hervorgehoben. Es sind viele Fragen angeschnitten, erst wenige gelöst. Wer aber auf diesem neuen Gebiete mit der Abderhalden-Methode arbeitet, der wird selbst erfahren, daß, wenn man eine Frage glücklich überwunden zu haben glaubt, schon zwei neue auftauchen, so daß heute noch kein Ende abzusehen ist. Obwohl die einzelnen Fragen meist eng miteinander verknüpft sind und der Befund den anderen stützen und erklären muß, so habe ich doch hier künstlich einen Absatz gemacht. Möge es meiner Arbeit, wie bisher so auch weiter, gelingen, zu homologen Untersuchungen am Menschen anzuregen.

Zur Frage der funktionellen Milzdiagnostik, nach Erfahrungen am entmilzten Menschen.

Von

Prof. Dr. **Kreuter.**

(Aus der Chirurgischen Klinik Erlangen [Direktor: Prof. Graser].)

(Eingegangen am 17. Dezember 1913.)

Der Begriff der „funktionellen Diagnostik der Milz" ist erst vor kurzem durch Frey in die experimentelle und klinische Medizin eingeführt worden. Er wurzelt in den Vorstellungen über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. Zur Diskussion steht zunächst die Frage, ob autonomtrope und sympathicotrope Gifte imstande sind, zu einer Verschiebung der morphologischen Blutelemente zu führen. Die Beantwortung dieser These durch die Autoren ist sehr verschieden. Man findet Zweifel an der Richtigkeit dieser Fragestellung überhaupt und entgegengesetzte Meinungen bei der Erörterung der Einzelheiten.

I.

Bertelli, Falta und Schweeger glaubten trotz der großen Mannigfaltigkeit ihres experimentellen Tatsachenmaterials folgendes sagen zu können: Adrenalin führt von vornherein zu einem Überwiegen der Neutrophilen im peripheren Blut und später zu einer beträchtlichen Neutrophilie; Pilocarpin und andere autonomotrope Substanzen führen in einer ersten Phase — gleichgültig, ob Leukopenie oder Hyperleukocytose auftritt — zu einem Überwiegen der Lymphocyten und der großen Mononucleären. Später tritt ein völliger Umschlag ein mit Prävalenz der Neutrophilen. Diese Autoren kommen zur Aufstellung eines „sympathicotonischen" Bluttypus im Sinne einer neutrophilen aneosinophilen Hyperleukocytose und eines „antonomotonischen" Typus mit konstanter Mononucleose und sehr häufiger Hypereosinophilie; diese beiden Typen von Blutbildern finden sie in den verschiedensten pathologischen Zuständen immer wiederkehrend, und nur die Leukämien sollen von dieser Regel abweichen. Auch in den Versuchen von Schwenker und Schlecht macht Adrenalin echte Leukocytose mit Vermehrung der Neutrophilen; sie sahen aber auch Neutrophilie nach Pilocarpin ohne Lymphocytose. Skorczewski und Wasser-



berg hinwieder beobachteten beim Menschen auf Adrenalin Zunahme der Neutrophilen ohne Leukocytose und auf Pilocarpin schon nach 20 Minuten Lymphocytose, die später in Neutrophilie übergeht.

Was die eosinophilen Zellen anlangt, so haben sich Neußer, Eppinger und Heß, Bertelli, Falta und Schweeger dafür ausgesprochen, daß Pilocarpininjektionen bei Kaninchen, Hunden und Menschen zu einer experimentellen Eosinophilie führen. Schwenker und Schlecht dagegen sahen beim Hund und Meerschweinchen eher eine Abnahme, bzw. ein Verschwinden der Eosinophilen; auch Stäubli, Skorczewski und Wasserberg erhielten durch Pilocarpin beim Menschen eine Hypereosinophilie. Die beiden letztgenannten Autoren hatten außerdem eine direkte chemische Reizwirkung der betreffenden Substanzen auf die blutbildenden Organe für viel wahrscheinlicher als den komplizierten Weg des negativen Nervensystems.

Anders liegen die Verhältnisse beim Adrenalin. Hier bestätigen Schwenker und Schlecht in Übereinstimmung mit Bertelli, Falta und Schweeger, Skorczewski und Wasserberg nach Versuchen am Hund und am Meerschweinchen, daß die Eosinophilen zur Abnahme, ja sogar bis zum Verschwinden gebracht werden können und sich in der Leber anhäufen. Schwenker und Schlecht, ebenso Skorczewski und Wasserberg können jedoch darin keine spezifische negative Chemotaxis des Adrenalins auf die Eosinophilen erblicken, sondern sehen in dieser Erscheinung, ebenso wie Stäubli, eine Reaktion des Blutes, die bei jeder Injektion körperfremder Substanzen entsteht.

Wenn bei gleicher Betrachtungsweise einer experimentellen Frage sich so erhebliche Differenzen in den Resultaten herausstellen, muß jeder Versuch, die Verhältnisse klarzustellen, dankenswert begrüßt werden. Dies gilt besonders auch für die Experimente von Frey über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild, zu welchen ihn klinische Gesichtspunkte veranlaßten, obwohl er die vorliegenden Arbeiten „nicht gerade ermunternd“ fand. Seine Versuche wurden an Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt. Adrenalin führte unmittelbar zu einer beträchtlichen Lymphocytose mit Rückgang der Neutrophilen; erst später, nach 45 Minuten, fallen die Lymphocyten wieder ab und steigen die Neutrophilen an. Die abweichenden und nach Freys Ansicht irrtümlichen Angaben von Skorczewski und Wasserberg, von Bertelli, Falta und Schweeger sollen darauf beruhen, daß die Nachuntersuchungen erst einige Stunden nach den Injektionen gemacht wurden. Auch bei Kaninchenversuchen mit dem ebenfalls sympathicotropen Diuretin sah Frey ganz regelmäßig erst eine Lymphocytose entstehen und später einen starken Abfall der Lymphocyten mit relativer polymorphkerniger Leukocytose ein-



treten. Pilocarpin hatte bei Kaninchen in kleinen Dosen (1 mg) zunächst keinen Effekt und führt nach 10 Minuten zu einer geringen Neutrophilie; größere Mengen (5 mg) führen auch bei subcutaner Einverleibung sehr rasch zu einer Verdopplung der Lymphocytenwerte. Atropin erwies sich als nahezu wirkungslos.

Faßt man die Resultate der genannten Autoren tabellarisch zusammen, so ergibt sich folgende Aufstellung:

Tabelle I.

Autoren	Sympathicotrope Substanzen machen	Autonomotrope Substanzen machen
Bertelli, Falta und Schweeger	Beträchtliche Neutrophilie. Hyp- bzw. An-Eosinophilie.	1. Phase: überwiegen der Lymphocyten und großen Mononucleären. 2. Phase: Umschlag in Neutrophilie. Hyper-Eosinophilie.
Schwenker und Schlecht	Echte Leukocytose m. Vermehrung der Neutrophilen. Hyp- bzw. An-Eosinophilie.	Neutrophilie ohne Lymphocytose. Hyp-Eosinophilie.
Skorczewski u. Wasserberg	Zunahme der Neutrophilen ohne Leukocytose. Hyp- bzw. An-Eosinophilie.	Lymphocytose, später Neutrophilie. Hyp-Eosinophilie.
Frey	Unmittelbare beträchtliche Lymphocytose, später Neutrophilie. Hyp-Eosinophilie.	Lymphocytose. Eosinophilie??

Frey vermehrt also die Wirkungsweise des Adrenalins insofern um ein bisher noch nicht beobachtetes Novum, als er unmittelbar nach der Injektion eine beträchtliche Lymphocytose entstehen sieht. Die eosinophilen Zellen sind nur in einer Tabelle berücksichtigt; aus zwei Versuchen geht hervor, daß sie unter Adrenalin abfallen.

Frey folgert wohl mit Recht, daß eine reaktive Lymphocytose nicht durch Ausbildung lymphocytärer Elemente zu erklären ist, sondern auf dem Wege einer mechanischen Mobilisierung aus dem lymphatischen Apparat stammen dürfte. Die Milz sei nun das hauptsächlich Lymphocyten bildende Organ. „Wenn die experimentelle Lymphocytose eine Milzreaktion ist, so war zu erwarten, daß sie nach Exstirpation des Organs ausbleibt.“ Bei milzexstirpierten Kaninchen fehlte nach Adrenalin- und Diuretininjektionen die Lymphocytose, das milzlose Meerschweinchen verhält sich wie ein normales Tier. Frey



sieht also in der experimentell erzeugten Lymphocytose des Kaninchens die Folge einer Einwirkung der verwendeten Substanzen auf die glatte Muskulatur der Milz. „Damit ist der Antagonismus zwischen sympathischem und autonomem vegetativem System in bezug auf die Leukocyten des Blutes erledigt. Man braucht auch die Annahme einer Chemotaxis nicht. Der zu beobachtende Effekt ist in einfacher, eindeutiger Weise zu erklären durch eine mechanische Mobilisierung von lymphoiden Zellen in der Milz."

II.

Aus dem Ergebnis seiner Tierversuche glaubte sich Frey zu der Hoffnung berechtigt, in der Blutuntersuchung nach Adrenalin-, bzw. Pilocarpininjektionen eine brauchbare klinische Methode zu gewinnen, um Aufschluß über die Zusammensetzung und Funktionstüchtigkeit des Milzgewebes beim Menschen zu bekommen. „Man konnte erwarten, daß je nach dem Gehalt, je nach der histologischen Beschaffenheit der Milz sich das Blutbild in entsprechender Weise verändern würde." In Gemeinschaft mit Lury untersuchte Frey zunächst eine größere Zahl von Menschen, bei denen keine Erkrankung der Milz anzunehmen war, um eigene Erfahrungen zunächst über „normale" Verhältnisse zu sammeln.

Pilocarpin und Atropin zeigten keine nennenswerte Beeinflussung des Blutbildes. Es fehlt die Leukocytose, die relativen Zahlenschwankungeen entspechen nicht den absoluten. Die Eosinophilen zeigen Differenzen von 3%, die innerhalb der Fehlergrenzen liegen. Zu diesem letzten Punkt ist vielleicht doch zu bemerken, daß regelmäßige, in derselben Richtung sich bewegende Schwankungen auch eine gewisse Beachtung verdienen und etwas Gesetzmäßiges haben können, wenn auch nur in subjektivem Sinne. Allein das subjektive Moment ist bei der Technik der Blutuntersuchung nie ganz zu eliminieren.

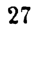
Adrenalin ergab eine ganz gesetzmäßige Verschiebung im Blutbild: in einer ersten Phase einen starken Anstieg der Lymphocytenwerte mit relativer Lymphocytose von durchschnittlich 12%; in der zweiten Phase rascher Abfall der Lymphocyten; absolute und beträchtliche relative polymorphkernige Leukocytose. Die Befunde entsprechen denjenigen an Kaninchen und Meerschweinchen. Damit erwuchs für Frey und Lury „die Berechtigung, analog dem Verhalten der milzexstirpierten Kaninchen auch beim milzkranken Menschen von der Norm abweichende Resultate zu erwarten".

Die beiden Autoren untersuchten nun — unter Beschränkung auf Adrenalininjektionen — eine große Reihe klinischer Fälle, bei denen Schädigungen der Milz anzunehmen oder sicher waren. Metastasierende Magencarcinome, Typhus, Anämien, Stauungsmilzen, Banti,

Leukämie und Pseudoleukämie, schließlich auch nervöse Störungen wurden herangezogen. Die „Reaktion" war bei Banti äußerst gering; im übrigen „abhängig von der histologischen Beschaffenheit des Milzgewebes". Sie könne daher diagnostisch brauchbar sein bei Erkrankungen der Milz, über deren Bestand an funktionstüchtigem lymphoidem Gewebe sie Auskunft gibt. „Sichere Anhaltspunkte für den Wert der Reaktion sind erst durch Untersuchung eines größeren Materials zu gewinnen."

III.

Wenn man die Arbeiten Freys studiert, kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß seine Deduktionen etwas Sprunghaftes an sich haben. Ohne die aprioristische Annahme, daß die experimentelle Lymphocytose eine Milzreaktion sei, ist die ganze Fragestellung unverständlich. Daß die Befunde beim Kaninchen dafür, die beim Meerschweinchen nicht dafür, wenn nicht dagegen sprachen, mußte ernstlich zu bedenken geben, bevor man die Verhältnisse am Menschen angeht und zum Ausbau einer klinischen Methode sich anschickt. Man braucht gar nicht den chirurgischen Standpunkt und die vorliegenden Erfahrungen bei entmilzten Menschen zu betonen, sondern wird aus biologischen und physiologischen Erwägungen an den Versuchen Freys bemängeln müssen, daß die Milzexstirpation beim Tier in seinen Arbeiten als ein Faktum erscheint, das als solches durchaus nebensächlich behandelt wird und eine weiter nicht diskutierte Voraussetzung bildet. Man vermißt ernstlich die Besprechung der prinzipiell äußerst wichtigen Vorfrage, welchen Einfluß die Milzexstirpation für sich auf das Blutbild hat. Man vermißt die Feststellung, ob, in welcher Zeit und auf welchem Wege sich das milzlose Tier in seiner Blutmorphologie auf den Verlust des Organs einstellt. Man findet ganz außer acht gelassen, daß die einzelnen Tierspezies — und dies trifft besonders für das Kaninchen und Meerschweinchen zu — mit dem Vorhandensein oder Fehlen von Blutlymphdrüsen vorzügliche Ersatzorgane für die Milz besitzen oder nicht. Es ergeben sich somit eine Reihe von Gesichtspunkten, deren Erörterung ein logisches Bedürfnis ist, bevor es angängig erscheint, den Sprung zur „funktionellen Milzdiagnostik" zu machen. Es ist auch etwas verwunderlich, daß Frey und Lury bei dem Gange der ganzen Versuchsmethodik von der „Untersuchung eines größeren Materials" sichere Anhaltspunkte über den Wert der Reaktion erwarten. Die näherliegende und heutzutage durchaus nicht unerfüllbare Forderung, die Frage am entmilzten Menschen nachzuprüfen, wird nicht ausgesprochen. Es bedarf keiner Worte, um festzulegen, daß dies die einzig sichere und einwandfreie Möglichkeit ist, dem an sich zweifellos interessanten Problem näherzutreten. Dabei muß selbstverständlich die unabweisbare





Voraussetzung erfüllt sein, daß es sich um Individuen handelt, welche die normale Milz verloren haben. Es kommen also nur die Menschen in Betracht, bei denen wegen traumatischer Ruptur die histologisch gesunde Milz entfernt werden mußte.

Wer an Blutexperimente beim entmilzten Tier und Menschen herangeht, wird zuerst den Einfluß des Organverlustes auf das Blutbild festzustellen haben. Ganz besonders die Erfahrungen beim Menschen lehren eindringlich, daß hier noch vieles im Fluß ist und der definitiven Feststellung bedarf. Es ist hier nicht der Ort, um auf diese interessanten Punkte einzugehen. Ich verweise auf meine klinische Arbeit über das Blutbild nach der Milzexstirpation, die demnächst in Bruns' „Beiträgen zur klinischen Chirurgie" erscheint; auch über Experimente an Affen werde ich später berichten. Hier möchte ich nur kurz auf den Fall eingehen, der mir eine willkommene Veranlassung gab, mich mit der Frage der funktionellen Milzdiagnostik zu beschäftigen. Die klinischen Daten sind folgende:

Ein 15 jähriger Lehrling stürzte 3 m hoch ab und fiel mit der linken Seite auf einen Balken. Er hatte heftige Schmerzen an der Stelle der Verletzung und wurde in ein städtisches Krankenhaus gebracht. Im Laufe der Nacht entwickelte sich Meteorismus und Erbrechen. Der zuständige Arzt veranlaßte die Einlieferung in die chirurgische Klinik Erlangen. Wir fanden so schwere Erscheinungen einer subcutanen Bauchkontusion, daß sofort die Laparotomie gemacht wurde (Prof. Graser). In der Bauchhöhle war schätzungsweise 1 Liter flüssiges Blut und lagen dicke Blutklumpen. Neben einem Riß im Mesokolon stellte sich eine Zertrümmerung der Milz heraus. Sie wurde exstirpiert, die Bauchwunde bis auf eine kleine Drainagelücke geschlossen. Abgesehen von einem pneumonischen Infiltrat erfolgte primäre Wundheilung. Nach 18 Tagen konnte der sonst kräftig entwickelte junge Mensch entlassen werden. Die exstirpierte Milz war histologisch normal.

Es handelte sich somit um einen Fall, bei dem einem gesunden jungen Menschen die Milz wegen totaler Zerreißung herausgenommen werden mußte. Als er — nicht ganz 3 Wochen nach der Operation und nach ungestörter Wundheilung — zur Entlassung kam, hatte er folgendes Blutbild:

Erythrocyten: 1 140 000; Leukocyten: 22 500 (!).

Polymorphkernige:	absolut	9 450;	relativ	42%;
Lymphocyten	„	12 375;	„	55%;
Eosinophile	„	112;	„	0,5%;
Mononucleäre u. Übergangszellen .	„	562;	„	2,5%.

Ferner fand sich in 300 Feldern ein Erythroblast.

Dieses Blutbild kann als charakteristisch angesehen werden für eine unkomplizierte Milzexstirpation. Der starke Abfall der Erythrocyten entspricht dem Blutverlust. Dei beträchtliche Hyperleukocystose ist eine spezifische Folgeerscheinung der Milzexstir-



pation (Michelssohn). Sie kann jahrelang anhalten (Noetzel-Apolant, Riegner). Bemerkenswert sind an unserem Fall die niedrigen Zahlen der Neutrophilen und die starke Lymphocytose, letztere ein Ausdruck für die enorme Mehrleistung der vikariierend eintretenden Lymphdrüsen. Eine damit einhergehende Schwellung der peripheren Lymphknoten (Krabbel, Trendelenburg u. a.) oder Schmerzen in den Diaphysen der Röhrenknochen infolge der Knochenmarksreizung (Riegner) konnten wir nicht feststellen. Hervorzuheben ist auch, daß die Eosinophilen nur 0,5% betragen, da sie sonst, d. h. später nach Milzverlust regelmäßig vermehrt auftreten (Ehrlich).

Sechs Wochen nach der Milzexstirpation ließen wir den Kranken wieder kommen, um ihn „funktionell" zu prüfen. Er erfreute sich besten Wohlseins und hatte sich glänzend erholt. Wir hielten uns genau an die Versuchsanordnung von Frey und Lury. Adrenalin wurde in der Menge von 0,001, Pilocarpin 0,01, beides subcutan, verabreicht. Kurz vor den Injektionen, $^1/_2$ und 1 Stunde danach wurden die Blutentnahmen gemacht und die einzelnen Zählungen mehrfach kontrolliert[1]). Das Individuum war stets nüchtern, um Verdauungsschwankungen im weißen Blutbild auszuschalten.

Überraschend war vorerst die Tatsache, daß sich 6 Wochen nach dem starken Blut- und vollkommenen Milzverlust das morphologische Blutbild nahezu vollständig wiederhergestellt hatte. Die Zählung ergab:

Erythrocyten: 5 260 000; Leukocyten: 8700;

Polymorphkernige.	absolut	5655;	relativ	65%;
Lymphocyten	„	1740;	„	20%;
Eosinophile:	„	452;	„	5,2%;
Mononucleäre und Übergangszellen .	„	853;	„	9,6%.

Der Hämoglobingehalt des Blutes betrug jedoch nur 57%. Dieser Hämoglobinmangel ist vielleicht die einzige, bisher sichergestellte Ausfallserscheinung nach Milzverlust. Wenn man von der neuerdings behaupteten Bedeutung des Organs für die Tumorimmunität absieht, ist nur von Groß eine Störung in der Pepsinverdauung durch Wegfall eines Hormons angenommen worden. Dagegen haben Asher und seine Schüler, ferner Bayer u. a. einwandfrei festgestellt, daß die Milz im Eisenhaushalt des Organismus eine fixe Rolle spielt. Mit ihrem Verlust setzt eine gesteigerte Eisenabscheidung ein; Eisen, das im Stoffwechsel frei wird, geht dem Organismus

[1]) Um diese Untersuchungen hat sich Frl. Dr. Dittmar in hingebender Weise bemüht. Sie hatte keinerlei Kenntnis von dem Zweck und Ziel ihrer Aufgabe, so daß ihre Resultate Anspruch auf weitgehendste Objektivität beanspruchen können.



verloren und kann in den roten Blutzellen nicht zur Aufspeicherung kommen.

Die Bedingungen zur Nachprüfung der Frage der funktionellen Milzdiagnostik waren somit unerwartet günstig, da ein milzloser Mensch mit nahezu normalem Blutbild zur Verfügung stand. Es gab also keine Nebenfrage zu berücksichtigen und die „Milzreaktion" konnte nur eindeutig ausfallen. Darüber gibt die folgende Zusammenstellung Aufschluß:

Tabelle II.

	Leukocyten	Polymorph.		Lymphocyten		Eosinophile		Mastzellen		Monucleär. u Übergangsz.	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
0,001 Adrenalin subcutan.											
1. Nov. Vor der Injektion . . .	8700	5655	**65**	1740	20	452	**5,2**	—	—	835	9,6
½ Std. nach der Injektion . .	9200	4600	**50**	2760	**30**	828	9,1	83	0,9	920	10,4
1 Std. nach der Injektion . .	**10400**	6032	**58**	2558	24,6	384	**3,7**	62	0,6	1352	13,0
2. Nov. Vor der Injektion . . .	9800	5292	**54**	2842	29	822	**8,3**	—	—	822	8,3
½ Std. nach der Injektion . .	11400	3192	**28**	6338	**55,6**	752	6,6	—	—	1037	9,1
1 Std. nach der Injektion . .	**18000**	11340	**63**	4500	25,0	900	**5,0**	126	0,7	1134	6,3
0,01 Pilocapin subcutan.											
3. Nov. Vor der Injektion . . .	9400	5734	61,7	2162	23,0	573	**6,1**	56	0,6	752	8,0
½ Std. nach der jektion . . .	8200	4182	51,0	2312	28,2	779	9,5	—	—	918	11,2
1 Std. nach der Injektion . .	9400	5245	55,8	2303	24,5	893	**9,5**	—	—	996	10,6

Aus dieser Tabelle läßt sich ablesen, daß Adrenalin eine sehr beträchtliche Leukocytose verursacht, die fast zur Verdopplung der Zahlen führt. In einer ersten Phase — ½ Stunde nach der Injektion — entsteht eine ausgesprochene Lymphocytose mit Differenzen bis zu 26%, welche in der zweiten Phase — 1 Stunde nach der Injektion — in Neutrophilie umschlägt. Die Zahlen der Eosinophilen gehen in unverkennbarer Weise zurück. Daß die Ausschläge



am zweiten Versuchstag noch weit mehr in die Augen springen als am ersten, hängt wohl mit einer kumulierenden Wirkung des Adrenalins zusammen.

Pilocarpin verändert das Blutbild sehr wenig und ohne Prägnanz. Am meisten tritt noch ein Ansteigen der Eosinophilen hervor.

Es bedarf keines besonderen Scharfsinns, um gegen diese Versuche und ihre Ergebnisse eine Reihe von Einwendungen zu machen. Schon ihre geringe Zahl hat ihre Bedenken. Auch der Umstand, daß sie an drei aufeinanderfolgenden Tagen angestellt wurden, entspricht nicht allen Anforderungen an die Exaktheit. Allein daran sind lediglich äußere Verhältnisse schuld. Unser Objekt ließ sich durch nichts länger halten. Die sachliche Beschränkung wurde somit aufgezwungen. Daß die Mitteilung trotzdem ihre Berechtigung hat, ergibt das wissenschaftliche Interesse an der Fragestellung und die selten günstige Gelegenheit, sie am Menschen unter beweiskräftigen Voraussetzungen zu erörtern, von selbst.

Trotz aller Einschränkungen, zu welchen eine gesunde Kritik gegenüber den vorliegenden Resultaten berechtigt ist, zeigen unsere Blutuntersuchungen doch bemerkenswerte Punkte. Sie decken sich nahezu vollständig mit den von Frey und Lury für den normalen, d. h. milzgesunden, Menschen gegebenen Bluttypen. Namentlich die von den genannten Autoren zuerst beschriebene primäre Lymphocytose nach Adrenalingaben ist sehr eklatant. Da unsere Befunde jedoch vom entmilzten Menschen stammen, müssen sie zu einer strikten Ablehnung der „funktionellen Milzdiagnostik" führen. Es ist natürlich sehr wünschenswert, auf diesem einwandfreien Wege noch weitere Erfahrungen zu sammeln, deren Ergebnis jedoch kaum zweifelhaft sein kann.

Wenn nun ein entmilzter Mensch in relativ kurzer Zeit sein Blutbild wieder nahezu ganz regenerieren kann, so wird man dadurch von neuem auf die Organe aufmerksam, die vikariierend für die Milz eintreten können. In dieser Hinsicht sind unsere Kenntnisse für den Menschen noch sehr lückenhaft. Daß Nebenmilzen hypertrophieren und ersetzend eintreten können, ist das Naheliegendste. Die Frage der Milzregeneration aus zurückgebliebenen Organresten (Küttner) muß mancherlei prinzipiellen biologischen Bedenken begegnen. Inwieweit beim Menschen Blutlymphdrüsen (Faltin) in Betracht kommen, und welche Bedeutung die „Splenoide" v. Stubenrauchs haben, steht noch dahin. Die einzelnen Tierarten verhalten sich in bezug auf die Ersatzmöglichkeiten so verschieden, daß sie zur Beurteilung menschlicher Verhältnisse nur mit größter Vorsicht herangezogen werden dürfen. Diesen dürften uns Experimente am Affen noch am nächsten bringen.



Es reagiert also der milzlose Mensch auf die Injektion autonomotroper und sympathicotroper Substanzen in der gleichen Weise wie das milzgesunde Individuum; eine „funktionelle Diagnostik der Milz" im Sinne von Frey und Lury ist daher auf diesem Wege nicht möglich. Die Verschiebungen im peripheren Blutbild werden durch den Ausfall der Milz nicht beeinflußt.

Literaturverzeichnis.

Bertelli, Falta u. Schweeger, Über die Wechselwirkung von Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Medizin **71**. 1910.

Bayer, Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **21**. 1910.

Faltin, R., Milzartige Bildungen im Peritoneum usw. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **110**. 1911.

Frey, W., Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **2**. 1913.

— u. S. Lury, Adrenalin zur funktionellen Diagnostik der Milz? Ebda.

Michelssohn, F., Die Ergebnisse der modernen Milzchirurgie. Ergebn. d. Chir. u. Orthop. **6**. 1913.

Schwenker, G., u. H. Schlecht, Über den Einfluß sympathico- und autonomotroper Substanzen auf die eosinophilen Zellen. Zeitschr. f. klin. Medizin **76**. 1912.

Skorczewski u. Wasserberg, Besteht ein Zusammenhang zwischen der Reizung des N. vagus und des N. sympathicus einerseits und der unter der Wirkung spezifischer Gifte veränderten Zusammensetzung des Blutes andererseits? Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **10**. 1912.

Stäubli, Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6**. 1910.

v. Stubenrauch, Milzregeneration und Milzersatz. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chir. Jg. **41**. 1912.



Über Glykosurien bei Dyspnöe und die Beeinflußbarkeit des Phloridzindiabetes durch CO_2- und O_2-Inhalation.

Von

Wilhelm Auel,
Medizinalpraktikant in Halle.

(Aus der medizinischen Klinik zu Halle a. S. [Direktor: Geh.-R Professor Dr. Adolf Schmidt].)

(*Eingegangen am 18. Dezember 1913.*)

Glykosurie wird öfters als Folge von respiratorischer Dyspnöe beobachtet.

Klinisch kennen wir sie bei Schädigungen der Atmung, z. B. bei epileptischen und eklamptischen Anfällen, wenn infolge von Krampf der Atemmuskulatur der respiratorische Gasaustausch gestört wird.

Experimentell wurde Dyspnöe-Glykusorie beobachtet bei Intoxikationen durch giftige Gase, die teils die Atmung erschweren, teils direkt auf noch zum Teil unbekannte Weise den Körper zur Zuckerausscheidung bringen. Schon früh hat man diese Erscheinungen zu klären gesucht.

Einer der ersten war Senff[1]). Er erzeugte experimentell bei Tieren durch Vergiftung mit Kohlenoxydgas Glykosurie. Er beobachtete dabei bei wohlgenährten Tieren eine Ausscheidung von Traubenzucker im Urin. Er nahm an, daß das Kohlenoxyd zu einer Ausschüttung des in der Leber vorhandenen Zuckers führe.

Später experimentierte Zuntz[2]) zur Klärung derselben Frage in der Weise, daß er bei Tieren die Atemmuskulatur mittels Kurare lähmte. Er beobachtete dabei ebenfalls Auftreten von Glucose im Urin. Vermittels des Spirometers erhielt er die Lungenluft der Tiere und fand, daß dieselbe einen sehr herabgesetzten Sauerstoffgehalt hatte. Deshalb nahm er an, daß die Glykosurie nur Folge der eingeengten Atmung und Sauerstoffverarmung der Gewebe sei.

Ähnliche Versuche wie Zuntz und Senff machte später noch Araki[3]). Auch er erhielt bei Lähmung der Atemmuskulatur mit Kurare und bei Kohlenoxydintoxikation eine Glykosurie der Versuchs-

[1]) 1869, Inaug.-Diss. Dorpat. Über den Diabetes nach Kohlenoxydatmung, zit. nach Ber. f. Anat. u. Phys. 1869.

[2]) 1884, Archiv f. Anat. u. Phys. S. 386.

[3]) 1881, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 335. Über Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel.



tiere. Er bewirkte außerdem eine Dyspnöe des Tieres noch auf anderem Wege. Er hielt Hunde in einem mit Fett und Glaserkitt gedichteten Holzkasten, aus dem er die CO_2 durch Absaugen und Durchleiten durch mit Ätzbaryt gefüllte Flaschen entfernte und als Ersatz einfach atmosphärische Luft zuführte. Durch allmählichen Verbrauch des Sauerstoffs im Kasten, der ja nur durch atmosphärische Luft ersetzt wurde, erhielt er eine Sauerstoffverarmung der Luft und so Dyspnöe des Tieres. Er beobachtete regelmäßig als Folge davon eine Zuckerausscheidung. Auf Grund seiner Versuche nimmt er nun an, daß die Glykosurie durch die O-Armut der Inspirationsluft bedingt sei. Aber Arakis Versuche sind nicht ganz einwandfrei, denn er hat dabei weder die Gaszuführung genau dosiert, noch durch Gasanalysen die Qualität der vom Tier geatmeten Luft bestimmt.

Es ist möglich, daß bei seinen Versuchen noch andere Faktoren, z. B. die wegen der fehlenden gründlichen Mischung der Luft sich absetzende CO_2 toxisch einwirkten. Diese Momente können aber doch selbst für die Zuckerausscheidung wieder Bedeutung haben. Deshalb prüfte ich auf Veranlassung des Herrn Dr. David die Arakischen Versuche mit dem von ihm konstruierten Apparat, mit dem sich diese Fehlerquellen vermeiden ließen. Mit dem gleichen Apparat schloß ich Versuche mit CO_2-Inhalation und dann dieselben Versuche bei phloridzinvergifteten Hunden an. Der Apparat[1]) sei hier kurz beschrieben:

Eine Glasglocke, die mit dem unteren Rand in einer schmalen, mit Wasser gefüllten Rinne steht und so gegen die Außenluft abgeschlossen ist, ist in ein geschlossenes Röhrensystem eingeschaltet, in das an einer Stelle das betreffende Gas (Stickstoff, Sauerstoff oder Kohlendioxyd) aus einer Bombe eingeleitet wird. Die Luft in dem System wird durch eine elektrisch betriebene Turbine aus der einen Richtung abgesaugt und in die andere Richtung wieder eingepumpt und durch diese dauernde Zirkulation wird die nötige Mischung der Luft hergestellt, z. B. verhindert, daß die CO_2 sich in den tieferen Schichten absetzt. In der Röhre, die Turbine und Glasglocke verbindet, ist 1. eine Flasche eingeschaltet, die bei den betreffenden Versuchen mit Ätznatronstangen gefüllt wird und die Kohlensäure absorbiert, und 2. eine Kühlvorrichtung, um besonders in den heißen Sommermonaten die unter der Glasglocke oft beträchtlich steigende Temperatur herabzusetzen. Ein in der Glocke befindliches Thermometer unterrichtet über den jeweiligen Stand der Temperatur. Der Gehalt der in der Glasglocke befindlichen Luft wird durch ein viertelstündliche, je nach Bedarf auch öftere Gasanalysen geregelt, wie aus den Versuchsproto-

[1]) Eine eingehende Beschreibung und Abbildung des Apparats findet sich: David, Versuche zur Erzeugung von Lungenhyperämie. Zeitschr. f. klin. Medizin 74, H. 5 u. 6.



kollen zu ersehen ist. Zur Gasanalyse wurden die Hempelschen Pipetten verwendet, von denen die eine zur Sauerstoffbestimmung mit Kupferspiralen und Ammoniak, die zur Kohlensäurebestimmung mit 30 proz. Kalilauge und Eisenspiralen gefüllt war. Die zur Analyse nötigen Gasmengen wurden vermittels U-förmiger Capillarröhren entnommen.

Dieser Apparat ermöglichte es, die früheren Fehlerquellen auf ein Minimum zu reduzieren und durch regelmäßig abgenommene Gasanalysen das Minimum und das Maximum der nötigen Luftquanta festzustellen.

Die Versuchstiere wurden in der Zwischenzeit in Stoffwechselkäfigen gehalten.

Versuch I (19. 12. 1911).

Kleiner weiblicher Hund in mäßigem Ernährungszustand. Gewicht 5500 g, Urin vor dem Versuch zuckerfrei.

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
8,55 vorm.	0	20,5%	21° C	3 l N	
9,15	0	13	22	O_2-Tropfen	
9,55	0	6	24	—	
10,5	—	4	—	—	Atemnot
10,20	0	14	—		
10,30	—	9,6	—	—	
11,0	0	7,4	—	—	
11,10	—	4	—	—	
11,20	0	5	22	vermehrt O_2	,,
11,25	—	9,8	—	O_2-Tropfen	
11,40	0	4,2	—	—	
11,50	—	10,2	—	—	
11,55	0	9,8	22	—	
12,5	—	8	—	—	
12,15	0	5,4	—	—	

Urin nach dem Versuch zuckerfrei. Nachdem dieser Versuch negativ ausgefallen war, wiederholte ich ihn mit demselben Tier, indem ich den Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft noch mehr herabsetzte.

Versuch II (8. 1. 1912).

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
4,00 nachm.	—	—	20° C	N 3 l	
4,10	0	11%	20	O_2-Tropfen	
4,30	—	12	—	,,	
5,00	0	12	—	,,	
5,10	—	11	23	N 3 l	
5,35	—	5	—	,,	
5,45	—	6	—	O_2 vermehrt	Atemnot



Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
5,55 nachm.	—	8%	23,5° C	O_2 vermehrt	
6,10	—	5	—	O_2-Tropfen	
6,15	0,3%	5,3	—	„	
6,30	0	6,1	24	„	
6,35	0,2	6,6	—	„	
7,00	0,2	5	25,5	„	
7,15	0	5,4	—	„	
7,30	—	5	—	„	
7,45	—	5	25	„	
8,00	—	5,8	—	„	

Urin nach dem Versuch zuckerfrei. In diesem Versuch gelang es, einen ziemlich tiefen O-Stand zu erreichen und eine Konstanz in der Inspirationsluft (5—6% O) zu erhalten. Trotzdem fiel auch er negativ aus.

Auch Araki hatte die Erfahrung gemacht, daß bei mäßig ernährten Tieren keine Zuckerausscheidung stattfand, während sie bei wohlgenährten Tieren eintrat. Deshalb brachte ich das Tier zunächst in einen besseren Ernährungszustand und wiederholte dann meinen Versuch.

Versuch III (26. 1. 1912).

Tier wie bei Versuch I und II, aber in gutem Ernährungszustand. Gewicht 6150 g. Urin vor dem Versuch zuckerfrei.

Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
7,30 vorm.	—	—	15° C	N 3 l	
7,50	0	13%	17	„	
8,05	—	7,6	—	O_2-Tropfen	
8,15	0	11,6	—	N 3 l	
8,50	—	5,4	—	„	Hochgradige Atemnot, Kasten gelüftet
8,55	—	8,2	21	O_2	
9,05	0	11	—	N	
9,30	—	3,6	—	O_2 vermehrt	Atemnot
9,40	—	8	—	O_2-Tropfen	„
9,45	—	7,6	—	„	„
9,55	—	9,4	23	„	
10,15	0,7%	5	—	„	„
10,30	0,8	8	—	„	
10,45	0,2	6	—	„	
11,00	0,5	3,2	—	O_2 vermehrt	„
11,10	0	10	24	O_2-Tropfen	
11,30	0,2	9,8	—	„	
11,45	—	5,8	—	„	„
11,50	—	9,6	—	„	
12,10	—	8,8	—	„	
12,15	—	6	24	„	„



Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
12,30 vorm.	—	9%	—	O_2-Tropfen	
12,40	—	4	—	„	
12,45	0	4	24° C	„	
12,55	—	10	—	„	
1,00	—	—	—	„	

Wie die Tabelle zeigt, befand sich das Tier während dieses Versuchs mehrfach in Atemnot, so daß zeitweise mehr Sauerstoff zugeführt werden mußte. Zudem war die Versuchsdauer wesentlich länger als bei I und II. Urin nach dem Versuch: Reduktionsproben positiv, polarimetrisch 4,1% Glucose. Nachdem dieser Versuch positiv ausgefallen war, versuchte ich in einem Parallelversuch eine Atemnot des Tieres möglichst zu vermeiden und eine Grenze des Gasgehalts der Inspirationsluft festzustellen, bei der Zucker im Urin auftritt.

Versuch IV (27. 3. 1912).

Dasselbe Tier, wie bei Versuch I, II und III. Urin vor dem Versuch: Reduktions- und Gärungsprobe negativ.

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
12,30 nachm.	—	—	18° C	N 31	
12,45	0	8,8%	—	O_2-Tropfen	
1,00	—	11	19	„	
1,15	—	13,5	—	„	
1,30	—	1,3	20	„	
1,40	—	15	—	„	
1,50	—	15	—	„	
2,00	—	8	22	„	
2,10	—	8,8	—	„	
2,20	—	9,2	—	„	
2,30	—	12	—	„	
2,40	—	8,2	—	„	
2,45	—	7	—	„	
2,50	6,8	6,8	—	„	
3,5	—	7,2	—	„	
3,15	0	8	22,5	„	
3,30	0,4	6,2	—	„	
3,55	0	7,4	23	„	
4,15	—	6	—	„	
4,30	—	5	—	„	
4,40	0	5,4	—	„	
4,55	—	5,6	—	„	
5,15	0,2	7	—	„	
5,30	—	6	—	„	
5,40	—	6,2	—	„	
5,50	—	6,4	—	„	
6,00	—	7,4	22	„	
6,20	0	7,8	—	„	

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	C_2			
6,35 nachm.	—	8 %	—	O_2-Tropfen	
6,45	0	7,2	—	„	
7,00	—	7	—	„	
7,15	0,2	8,2	—	„	
7,30	—	7,2	—	„	
7,40	—	8,2	22,5	„	
7,55	0	6,6	—	„	
8,5	—	7	23	„	

Es gelang denn auch, das Tier bei gutem Befinden zu erhalten, obwohl auch diesmal ziemlich tiefer O-Stand erreicht wurde. Auch während dieses Versuchs schied das Tier allerdings nur minimale Zuckermengen aus, während nach 24 Stunden der Urin wieder frei von Zucker war.

Nachdem sich gezeigt hat, daß bei wohlgenährten Tieren Sauerstoffarmut der Inspirationsluft zu einer Glykosurie führt, lag es nahe, den Einfluß der O-Armut bei alimentär glykosurischen Tieren zu prüfen, die ja leicht zu mobilisierende Kohlehydrate im Blut führen.

Versuch V (4.—6. 7. 1912).

Kleiner schwarzer, männlicher Hund, Gewicht 6000 g.

4. Juli. Ernährung: 50 g Fleisch, 30 g Brot, 1/4 l Milch, 50 g Nudeln, 50 g Kartoffeln, 25 g Rohrzucker.

Urin nach 24 Stunden, keinen Zucker.

5. Juli. Ernährung: 50 g Fleisch, 25 g Kartoffeln, 1/2 l Milch, 30 g Rohrzucker.

Urin nach 24 Stunden, Spuren Traubenzucker.

6. Juli. Ernährung wie am 5. Juli (bloß statt 1/2 l Milch 1/4 l.)

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
2,10 nachm.	—	—	19° C	N 3 1	
2,25	0,4%	3%	20	O_2-Tropfen	
2,30	—	5	—	„	
2,45	0,6	5,4	21	„	
3,10	—	3	22	O_2 vermehrt	Atemnot
3,20	0	4	—	„	
3,30	—	4	24	O_2-Tropfen	
3,45	0	5	—	„	
4,00	—	8,4	—	„	
4,20	0	7,8	—	„	
4,40	—	6,6	—	„	
5,00	0,2	4,8	23,5	O_2 vermehrt	
5,15	—	6,6	—	O_2-Tropfen	
5,30	0	6	24,5	„	
5,45	—	6,2	—	„	
6,00	0	4,4	—	„	
6,15	—	6	24	„	
6,30	0,2	5,2	—	„	
6,45	—	6,4	24,5	„	



Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	C_2			
7,00 nachm.	0,4%	4,8%	24° C	O_2-Tropfen	Atemnot
7,15	—	7 8	23	„	
7,30	0	7	—	„	
7,45	—	7	22,5	„	
8,00	0	6,6	22	„	

Urin nach dem Versuch: Gärungs- und Reduktionsproben stark positiv, polarimetrisch: 1,25% Traubenzucker. Nach 24 Stunden nur noch Spuren von Zucker nachweisbar. In diesem Fall war das Tier durch reichliche Kohlehydratnahrung und durch Zulage von Rohrzucker eben alimentär glykosurisch. Diese Glykosurie ist durch die Sauerstoffarmut und die so erzeugte Dyspnoe wesentlich gesteigert worden.

Durch diese Versuche ist festgestellt, daß Sauerstoffarmut der Inspirationsluft bei mäßig ernährten Tieren ohne Einfluß bleibt, bei wohlgenährten Tieren Glykosurie bewirkt. Das bestätigt die Resultate von Araki und Zuntz und basiert sie auf die Sauerstoffverarmung des Organismus als gemeinsame grundlegende Ursache für die Zuckerausscheidung.

Nun bleibt noch die Frage, ob eine Kohlensäureinhalation, die ja bei den Versuchen von Araki und Zuntz nicht mit Sicherheit ausgeschlossen ist, auch eine Zuckerausscheidung zur Folge hat. Um dies zu klären, schloß ich einige Versuche an, in denen ich Tiere Kohlendioxyd atmen ließ, gleichzeitig aber den Sauerstoffgehalt, der Inspirationsluft durch geeignete Zuleitung ungefähr auf normaler Höhe, jedenfalls aber über 20% hielt. Dabei benutzte ich denselben Apparat wie oben beschrieben, nur wurden die bisher zur Absorption der CO_2 dienenden Ätznatronstangen ausgeschaltet, so daß die vom Tier produzierte CO_2 sich allmählich ansammelte und dann durch gelegentliches Einschalten von etwas Ätznatron nach Bedarf verringert werden konnte. In einigen Versuchen leitete ich auch direkt etwas CO_2 aus einer Bombe zu.

Analog den Versuchen mit Inspiration O_2-armer Luft, nahm ich auch hier zunächst mäßig ernährte Tiere.

Versuch VI (8. 6. 1912).

Versuchstier kleiner schwarzer, männlicher Hund in mäßigem Ernährungszustand. Gewicht: 5670 g. Urin vor dem Versuch zuckerfrei (Reduktions- und Gärungsprobe negativ).

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
8,30 vorm.	—	—	20° C	O_2-Tropfen	
8,35	3%	16,8%	21	„	



Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	C_2			
8,50 vorm.	4,7%	14,4%	—	O_2-Tropfen	
9,00	5,6	16,8	—	„	
9,15	7,5	25	—	„	
9,30	8,2	32	23° C	„	
9,45	7	37	—	„	
10,00	9	32	—	„	
10,20	8,7	29,7	—	„	
10,35	9	24,6	—	„	
10,45	12	24	24	„	
11,5	12	20	—	„	
11,20	15	19	25	„	
11,45	19,2	18	27	„	
12,00	19	19	—	„	
12,15	20,5	22	25	„	
12,25	22,5	21	—	„	

Urin nach dem Versuch und nach 24 Stunden: kein Auftreten von Zucker. Nachdem dieser Versuch negativ ausgefallen war, machte ich einen weiteren Versuch, indem ich die inhalierte CO_2 höher dosierte.

Versuch VII (13. 6. 1912).

Dasselbe Tier wie bei Versuch VI. Urin vor dem Versuch zuckerfrei.

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
2,00 nachm.	0,4%	20%	18° C	O_2-Tropfen	
2,5	2	18	—	„	
2,45	2,2	18,2	22	„	
3,15	3	10	—	„	
3,30	4	11	23	O_2 vermehrt	
3,45	6,6	11	—	„	Atemnot
4,00	8,8	15	25	„	
4,25	12	14,6	—	„	
4,35	13	25	26,5	O_2-Tropfen	
4,45	12	30	27	„	
4,50	13,8	37	—	„	
5,10	15	34,6	28	„	
5,15	16	21	—	„	
5,30	18,4	18,8	25	„	
5,40	19	28	—	„	
5,50	20,6	28	—	„	
6,00	21,0	27	—	„	
6,10	21,6	23,4	26	„	Krampfhafte Atmung
6,20	22	22,5	—	„	
6,45	22,5	22,5	—	„	Atmung verlangsamt

Trotz der längeren Dauer des Versuchs und höheren Dosierung der CO_2 fiel auch dieser Versuch negativ aus, d. h. es fand keine Zucker-



ausscheidung statt. Nunmehr wurde das Tier gut ernährt, so daß das Gewicht von 5670 g auf 6350 g anstieg und dann ein weiterer Versuch angeschlossen.

Versuch VIII (20. 6. 1912).

Dasselbe Tier wie bei Versuch VI und VII, jetzt in gutem Ernährungszustand. Gewicht: 6350 g. Urin vor dem Versuch zuckerfrei.

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
2,00 nachm.	1%	18,8%	20° C	O_2-Tropfen	
2,10	3	18	—	„	
2,40	3,6	18	22	„	
3,5	5,4	14,4	23	„	
3,20	6,2	14,2	24	„	
3,30	7,2	14,8	—	„	
3,40	8,2	15	25	„	
3,50	9,2	15,8	—	„	
4,00	9,5	21	—	„	
4,10	8	29	—	„	
4,30	10	26,8	—	„	
4,40	12,4	29	—	„	
5,00	13	27	25	„	
5,15	14	26,6	—	„	
5,30	15,8	26,2	—	„	
5,45	17	25	—	„	NaOH in die Absorptionsflasche eingefüllt
6,00	17	22,5	—	„	
6,15	18	22	—	„	
6,30	18,4	20,6	—	„	
6,45	19	20,2	—	„	
7,00	18,8	18,8	24,5	„	
7,15	19	18,5	—	„	
7,30	19,6	17,5	—	„	

Der während des Versuchs entleerte Urin enthielt 0,32% Traubenzucker. Nach 24 Stunden waren nur noch Spuren Zucker nachweisbar. Beim wohlgenährten Tier führte also auch die Kohlensäureinhalation zu einer Glykosurie. Um eventuell unbekannte inidividuelle Ursachen auszuschalten, machte ich einen Parallelversuch mit einem anderen wohlgenährten Hund.

Versuch IX (12. 7. 1912).

Kleiner männlicher Foxterrier in sehr gutem Ernährungszustand. Gewicht: 6980 g. Urin vor dem Versuch zuckerfrei.

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
11,10 vorm.	—	—	22,5° C	O_2-Tropfen	
11,30	2%	16%	23	„	
11,40	3	19,5	24	„	
11,50	4,2	23	26	„	



Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
12,15 vorm.	8,4%	24%	28° C	O_2-Tropfen	
1,00	12	21,5	—	„	
1,15	13,2	22	—	„	Atemnot
1,35	15	20,8	27,5	„	
2,00	16	21,6	27	„	Eiskühlung
2,15	17	21,2	—	„	
2,30	18	21,6	—	„	
2,45	19	21,6	—	„	
3,00	20,2	22	—	„	Ätznatronstangen in die Luftzuführung eingeschaltet
3,15	17	22,6	26,5	„	
3,30	—	21	—	„	
3,45	18,4	20,6	—	„	
4,00	19	19,9	26	„	
4,15	19,2	16,2	25,5	„	Atemnot
4,30	16	22	—	„	
4,45	16,3	23	25	„	
5,00	16	24	—	„	
5,20	16,4	24,6	—	„	
5,30	16,4	25,6	—	„	
5,35	16	25	—	„	

Während des Versuches wurden 75 ccm Urin entleert. Die Reduktions- und Gärungsproben waren positiv. Polarimetrisch ließen sich 0,375% Zucker nachweisen. Dadurch wird die in Versuch VIII gefundene Tatsache, daß auch CO_2 Dyspnöe bei wohlgenährten Tieren Glykosurie zur Folge hat, bestätigt.

Bei sämtlichen Untersuchungen des Urins auf Zucker wurden gleichzeitig Reaktion und spezifisches Gewicht bestimmt. Erstere war meist schwach alkalisch oder neutral, das spezifische Gewicht wies keine wesentlichen Abweichungen von der Norm (1010 bis höchstens 1030) auf.

Die regelmäßig vorgenommenen Untersuchungen auf Albumen ergaben zuweilen Spuren Eiweiß, nie größere meßbare Mengen. Zylinder wurden im Urin in keinem Fall gefunden.

Durch die Versuche VI bis IX habe ich 1. festgestellt, daß auch Dyspnöe durch CO_2-Atmung Glykosurie verursachen kann und 2. daß diese Glykosurie bei CO_2-Dyspnöe analog der bei Dyspnöe durch Sauerstoffarmut nur bei reichlich ernährten Tieren in gutem Ernährungszustand auftritt.

Ob diese Glykosurie durch Kohlensäureinhalation, die bis jetzt noch nicht beschrieben worden ist, ebenso wie es Araki bei der durch Sauerstoff verursachten annimmt, durch eine Störung des Zuckerstoffwechsels in der Leber bedingt ist, oder ob noch andere, vielleicht toxische Momente mitwirken, steht dahin.



Wir kennen ja auch noch andere Glykosurien mit zum Teil noch ungeklärter Ursache, so die nach Piquure, die Adrenalin-Glykosurie und schließlich auch den Phloridzin-Diabetes. So könnte man bei der Erklärung der Glykosurie nach CO_2-Dyspnöe vielleicht an eine Lähmung der Nierennerven, oder an eine direkte Schädigung der Nierenepithelien denken.

Jedenfalls habe ich, was bei den früheren Versuchen nicht einwandfrei feststand, gefunden, daß reine O-Armut der Inspirationsluft ebenso wie reine CO_2-Intoxikation ohne Sauerstoffmangel in gleicher Weise bei wohlgenährten Tieren eine Glykosurie zur Folge haben, bei mäßig ernährten Tieren nicht.

Kurze Zusammenfassung der Versuche I—IX:

I. Mäßig ernährtes Tier, Dyspnöe durch Sauerstoffarmut, keine Glykosurie.

II. Mäßig ernährtes Tier, Dyspnöe durch Sauerstoffarmut, keine Glykosurie.

III. Wohl genährtes Tier, Dxspnöe durch Sauerstoffarmut, Glykosurie.

IV. Wohl genährtes Tier, Dyspnöe durch Sauerstoffarmut, Glykosurie.

V. Alimentär-glykosurisches Tier, Dyspnöe durch Sauerstoffarmut, Glykosurie verstärkt.

VI. Mäßig ernährtes Tier, Dyspnöe durch CO_2-Inhalation, keine Glykosurie.

VII. Mäßig ernährtes Tier, Dyspnöe durch CO_2-Inhalation, keine Glykosurie.

VIII. Wohlgenährtes Tier, Dyspnöe durch CO_2-Inhalation, Glykosurie.

IX. Wohlgenährtes Tier, Dyspnoe durch CO_2-Inhalation, Glykosurie.

II. Teil.

Mit letzteren Erfahrungen steht in scheinbarem Gegensatz die Tatsache, daß bei vorher glykosurischen Tieren die Kohlensäure-Dyspnöe eine Herabsetzung des ausgeschiedenen Zuckers zur Folge hat. Magyari-Kossa[1]) fand nämlich, bei Versuchen, zu denen er hauptsächlich mit Phloridzin vergiftete Kaninchen verwendete, daß die Dyspnöe, die er durch CO_2-Inhalation hervorrief, den ausgeschiedenen Zucker wesentlich herabsetzte, zum Teil um mehr als die Hälfte. Er gibt an, daß bei Versuchen mit Hunden die Resultate verschieden

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 23: Beiträge zum Mechanismus der Zuckerausscheidung. Einfluß der Dyspnöe auf den Diabetes.



ausgefallen seien. Er gestaltete seine Versuche so, daß er den Tieren an einem Tag eine bestimmte Dosis Phloridzin einspritzte, dann die 12stündige Urin- und Zuckermenge bestimmte und sodann dasselbe wiederholte, nur daß er nun das Tier gleichzeitig unter CO_2-Dyspnöe setzte.

Aus seiner Arbeit geht nicht hervor, ob eine reine CO_2-Dyspnöe eingewirkt hat, oder ob gleichzeitig auch eine O-Armut der inhalierten Luftmenge bestand. Deshalb stellte ich mit dem oben beschriebenen Apparat nunmehr Versuche bei Phloridzin vergifteten Tieren an.

Ich ging bei meinen Versuchen, zu denen ich nur Hunde verwendete, derart vor, daß ich mit möglichst geringen Phloridzindosen bei gleicher Ernährung eine Konstante, in der 24stündigen Zuckerausscheidung zu erhalten suchte. War diese erreicht, so setzte ich die Tiere einem mehrstündigen Versuch aus, wobei die anderen Bedingungen nicht geändert wurden. Es wurde dann wiederum Urin- und Zuckermenge der 24 Stunden bestimmt, innerhalb deren der Versuch stattgefunden hatte.

Als Versuchstiere nahm ich nur weibliche Hunde, weil hier allein das Katheterisieren und so eine genaue Abgrenzung der 24stündigen Harnmenge möglich war. Die Tiere wurden 12 Uhr mittags katheterisiert (Mittagsurin bzw. Katheterurin), erhielten dann außerhalb des Käfigs ihr Nahrungsquantum und verblieben bis zum Mittag des anderen Tages im Käfig. Der bis dahin entleerte Urin wird kurz als Sammelurin bezeichnet. Bei einer Anzahl Versuchen wurde auch der Prozentgehalt des bis zum Abend entleerten Urins (Abendurin) bestimmt, um festzustellen, ob und wie große Tagesschwankungen vorhanden sind und ob bei den Respirationsversuchen, die meist abends beendigt waren, eine Änderung des Zuckergehalts etwa lediglich auf Kosten der Tageszeit zu setzen seien.

Das Phloridzin gab ich subcutan in schwach alkoholische Lösung 3mal täglich in Intervallen von 8 Stunden, wie dies von Loewy[1]) u. a. als zweckmäßig gefunden war. Meistens gelang es schon mit geringen Phloridzindosen (0,3 g täglich), eine Konstante in der täglichen Zuckerausscheidung zu erhalten. Doch wandte ich 2mal maximale Dosen (1,5 g täglich) und später auch mittlere Dosen (0,75 g täglich) an. Der Zuckernachweis geschah qualitativ durch die Gärungs- und Reduktionsproben, quantitativ durch den Polarisationsapparat und zeitweise durch Kontrollproben mittels des Lohnsteinschen Saccharimeters.

Versuch X (2. 8. 1912).

Weiblicher Pinscher, Gewicht 6000, Ernährung 200 Fleisch, 25 Fett, 1/4 l Milch, 50 g Brot, 50 g Grieß.

Phloridzin 3mal täglich 0,1.

[1]) Loewy, Zur Kenntnis des Phloridzindiabetes. Exp. Archiv **47**, 48.



A.

In 24 Stunden:

Urinmenge	275
Zucker in %	8
Zucker total	22

B.

3. 8. 1912.

Zeit	Gasanalysen CO_2	Gasanalysen O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
2,15 nachm.	—	—	23° C	O_2-Tropfen	
2,30	0,6%	21,5%	—	,,	
2,45	2	25	25	,,	
3,00	2,2	23	—	,,	
4,00	4	23	—	,,	
4,20	5	25	—	,,	
4,40	6	25	—	,,	
5,00	7,2	29	—	,,	
5,15	8	28	—	,,	
5,30	9,5	26	—	,,	
6,00	10,6	14	26	,,	Atemnot
6,15	12	23	—	,,	
6,30	12	23	—	,,	
6,45	13	22	—	,,	
7,00	13,7	22	—	,,	
7,15	13,4	20	—	,,	
7,30	10	20	—	,,	
7,45	15	20	—	,,	
8,00	15	20	28	,,	
8,20	12	27	—	,,	
8,30	14	24	—	,,	
8,45	14	24	25	,,	
9,00	14,4	26	25	,,	

Hier wurde die vom Tiere selbst produzierte CO_2 nicht entfernt, und so steigerte sich allmählich der CO_2-Gehalt der Inspirationsluft.

In 24 Stunden:

Urinmenge	160
Zucker in %	5,59
Zucker, gesamt	8,94

Durch den Versuch Herabsetzung der Zuckermenge um über die Hälfte. Mit dem gleichen Tier stellte ich nach 14 Tagen unter denselben Bedingungen einen Parallelversuch an.

Versuch XX (20.—21. 8. 1912).

Dasselbe Tier wie bei Versuch X, Ernährung 200 g Fleisch, 50 g Fett, 1/4 l Milch, 80 g Reis. Phloridzin 3 mal täglich 0,1 g.



A.

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
20. 8.	24stündige Menge	320	7,5	24 g
21. 8.	24stündige Menge	495	5,3	26 g

B (21. 8. 1912).

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
2,45 nachm.	—	—	—	—	
3,10	2%	22%	20,5° C	CO_2-Tropfen	
3,15	3	23	20,5	„	
3,25	10	19	—	„	
3,30	14	16,5	22	O_2-Tropfen	
3,40	15,8	19,2	—	„	
3,50	16,8	15,6	23	„	
4,00	16	12,6	—	O_2 vermehrt	
4,5	14,5	22,5	—	„	
4,15	15	18,6	22	O_2-Tropfen	
4,30	24,8	25	—	„	
4,45	15	34,9	—	„	
4,55	14	25	—	„	
5,00	14	21	—	„	
5,15	14,5	34,5	—	CO_2-Tropfen	
5,30	16,8	30	—	„	
5,45	16,2	26,8	—	„	
6,00	19	30	21	„	
6,10	17	30	—	—	
6,20	18	29,4	—	—	
6,30	18	31	—	—	
6,45	21,9	33	—	—	
6,55	23	30	—	—	
7,00	22	29	—	—	
7,20	20	18	—	—	
7,30	22	20	21,5	O_2-Tropfen	
7,45	19,2	23,4	—	„	
7,55	22,2	21,4	21	„	
8,10	23	20,2	—	„	
8,20	22	33	—	„	
8,30	22	22	—	„	
8,45	21	28	—	„	
9,00	24	24	20	„	
9,15	20	22	20	„	

In diesem Versuch wurde, wie Tabelle zeigt, vereinzelt CO_2 zugeführt.

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
Direkt nach dem Versuch	170	6,6	11,2
nach 24 Stunden	280	6,1	17,2
24stündige Menge	450	—	28,2

Also keine Herabsetzung des Phloridzindiabetes. Einen gleichen Versuch unternahm ich dann mit einem anderen Tier.



Versuch XII (26.—29. 8. 1912).

Versuchstier: Weiblicher Foxterrier, Gewicht 7000 g, Ernährung: 200 g Fleisch, 1/4 l Milch.

Phloridzin 3 mal täglich 0,5 g.

A.

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
	abends	210	9,6	20,1
	mittags	190	10,6	20,1
26. 8.	24 stündige Menge	400	—	40,2
	abends	260	10,75	27,9
	mittags	85	10,75	9.2
27. 8.	24 stündige Menge	345	—	37,1
	abends	190	9,6	17,2
	mittags	200	9,6	19,2
28. 8.	24 stündige Menge	390	—	36,4

B (28. 8. 1912).

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
2,30 nachm.	—	—	18° C	—	
2,45	3%	16%	—	O_2-Tropfen	
2,55	1	17	19	—	
3,10	2	17	—	O_2-Tropfen	
3,20	3	19	—	,,	
3,30	4	20	—	,,	
3,35	5	21	22	,,	
3,45	5	20	—	,,	
4,00	5	21,6	—	,,	
4,15	5,2	15	—	,,	
4,30	6,2	22	23	,,	
4,45	8,4	24	—	,,	
5,00	8	22	—	,,	
5,15	8	28	—	,,	
5,30	10	30	23	,,	
5,40	10	24	—	,,	
5,55	9,2	28	—	,,	
6.00	10	27,6	24	,,	
6,15	9,6	25,2	—	,,	
6,30	9,4	33	—	,,	
6.45	10	26	26	,,	
6,55	10	20	—	,,	
7,15	9	21	24	,,	
7,30	9,4	28	—	,,	
7,45	10,6	27	—	,,	
8,00	10	22,4	—	,,	
8,15	9.4	21,6	—	,,	
8,30	10	22	23	,,	
8,45	11	26	—	,,	
9,10	10,2	22,2	—	,,	
9.20	10	17	—	,,	
9,30	12	18	—	,,	

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
	abends (nach dem Versuch)	95	6,25	5,94
	mittags	230	8,88	20,4
	24stündige Menge	325	—	26,34
	abends	180	9,75	17,55
	mittags	250	8,75	21,88
30. 8.	24stündige Menge	430	—	39,43

Also nach dem Versuch Herabsetzung der Zuckermenge. Nach 24 Stunden frühere Höhe wieder erreicht.

Da die Versuche X und XI bei demselben Tier verschiedene Resultate gehabt hatten, machte ich abermals einen Versuch mit demselben. Zum Unterschied von X und XI war die tägliche Phloridzindosis 0,75 g.

Versuch XIII (10.—12. 9. 1912).

Weiblicher Pinscher (dasselbe Tier wie bei Versuch X und XI). Gewicht: 5350 g. Ernährung: täglich 250 g Fleisch, 1/4 l Milch. Phloridzin 3 mal täglich 0,25 g.

A.

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
	abends	250	8	20
	mittags	120	9,2	11
10.9.	24stündige Menge	370	—	31
	abends	250	8	20
	mittags	145	9	12
11. 9.	24stündige Menge	395	—	32

B (11. 9. 1912).

Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
2,30 nachm.	—	—	17,5° C	O_2-Tropfen	
3,00	2, %	19 %	—	,,	
3,15	3	23	—	,,	
3,30	3	29	19	,,	
3,45	3,5	26	20	,,	
4,00	5	24	—	CO_2-Tropfen	
4,15	7,4	21	—	,,	
4,30	8	16	—	O_2-Tropfen	
4,45	8,2	30	—	,,	
5,00	9	25	—	,,	
5,15	10	21	—	CO_2-Tropfen	
5,30	11	17	—	O_2-Tropfen	
5,45	10,6	17	22	,,	
6,00	10	30	—	,,	
6,10	16	20	—	,,	
6,30	17	21	—	,,	
6,45	18	28	23	,,	
7,00	18,2	24	—	,,	
7,15	18	20,2	—	,,	

Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
7,30 nachm	18%	21%	—	O_2-Tropfen	
7,45	18	19	—	,,	
8,00	18	18	—	,,	
8,10	17	26	—	,,	
8,25	18	21	—	,,	
8,40	18	19	—	,,	
8,45	16	16	—	,,	
9,00	15	20	—	,,	
9,10	13	25	—	,,	
9,20	12	32	—	,,	
9,30	13	20	—	,,	
9,45	14	17	—	,,	

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
11. 9. vor dem Versuch	40	9,6	4,8
nach dem Versuch (abends) . .	140	9,6	13,44
14 Std. nach dem Versuch . . .	210	9,5	19,95
12. 9. 24stündige Menge	390	—	38,29

Also keine Herabsetzung der ausgeschiedenen Zuckermenge durch den Versuch.

4 Tage später setzte ich dasselbe Tier nochmals einem Versuche aus, wobei ich diesmal sehr hohe Dosen CO_2 in der Inspirationsluft (vgl. Tabelle) zuführte und den Versuch lange ausdehnte.

Versuch XIV (13.—15. 9. 1912).

Dasselbe Tier wie Versuch X, XI und XIII. Ernährung: 300 g Fleisch, 1/4 l Milch täglich. Phloridzin 3 mal täglich 0,25 g.

A.

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
abends	170	9,6	16,32
mittags	180	11,0	19,8
13. 9. 24stündige Menge	350	—	36,12
abends	130	8,2	10,7
mittags	230	10,4	23,9
14. 9. 24stündige Menge	360	—	34,6

B. (14. 9. 1912.)

Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
2,15 nachm.	—	—	17° C	—	
2,20	4 %	15 %	—	O_2-Tropfen	
2,25	6,2	17	—	,,	
2,30	6,2	14	18	,,	
2,45	6,5	28	—	CO_2-Tropfen	
2,55	7,5	22,5	—	O_2-Tropfen	
3,00	12	23,5	20	CO_2-Tropfen	
3,10	11,4	15	—	O_2-Tropfen	



Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
3,25 nachm.	12,2%	25%	—	CO_2-Tropfen	
3,30	13,4	19	—	„	
3,40	15,2	21,4	—	„	
3,55	16	20	—	O_2-Tropfen	
4,10	16	18	—	„	
4,20	18	20	20,5° C	„	
4,25	19	17,7	—	„	
4,35	17	20	—	„	
4,45	15	32	—	CO_2-Tropfen	
4,50	18	31	—	„	
5,00	21	24	—	„	
5,10	22,5	31	—	„	
5,20	24,4	22	—	„	
5,30	25	21	21	O_2-Tropfen	
5,45	24,4	22	—	„	
6,00	22,4	17	—	„	
6,10	22	29	22	„	
6,30	21	29	—	CO_2-Tropfen	
6,40	23	34	—	N	
6,50	19	18	—	O_2-Tropfen	
7,00	16	20	—	„	
7,10	15	12	—	„	
7,20	14	29	—	„	
7,30	28	24	—	N	
7,40	18	13	—	O_2-Tropfen	
7,45	25	13	—	„	
7,55	24	22	21,5	CO_2-Tropfen	
8,10	22	17	—	O_2-Tropfen	
8,15	23	19	—	„	
8,30	25	28	—	„	
8,45	25	30	—	CO_2-Tropfen	
8,55	30	27	21	N	
9,00	30	26	—	O_2-Tropfen	
9,10	25	19	—	„	
9,15	20	17	—	„	
9,25	19	16	—	„	
9,35	17	21	—	„	
9,45	18	20	—	„	
9,55	18	24	—	„	
10,00	18	20	—	„	

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
vor dem Versuch	40	8,1	3,24
nach dem Versuch	55	8,75	4,81
nach 14 Stunden	180	9,75	17,55
15. 9. 24stündige Menge	275	—	25,60

Also wesentliche Herabsetzung der ausgeschiedenen Zuckermenge.

abends	210	8,0	15,2
mittags	195	10,5	20,5
16. 9. 24stündige Menge	405	—	35,0

Nach mehrmonatiger Pause unternahm ich mit demselben Tier wie in Versuch XI, X, XIII, das sich erholt hatte, einen gleichen Versuch.

Versuch XV (6.—8. 2. 1913).

Weiblicher Pinscher, 6800 g, Ernährung: täglich 300 g Fleisch, 1/4 l Milch. Phloridzin: dreimal täglich 0,25 g.

A.

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
6. 2.	Sammelurin	305	10,0	30,5
	Katheterurin	125	11,0	13,2
	24stündige Menge	430	—	43,7
7. 2.	Sammelurin	145	10,1	14,65
	Katheterurin	280	10,7	29,88
	24stündige Menge	425	—	44,53

B. (7. 2. 1913.)

Zeit	Gasanalysen CO_2	Gasanalysen O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
2,45 nachm.	—	—	19,0° C	CO_2-Tropfen	
2,55	8,6%	24,8%	—	„	
3,10	12,6	27,4	—	„	
4,00	16,4	25,2	—	O_2-Tropfen	
4,15	18	28		„	Kasten gelüftet
4,30	25	30	—	CO_2 und O_2	
4,40	33	15		„	
4,40	33	15	—	O_2-Tropfen	
4,50	32	22	—	„	
5,00	32	14,4	27	O_2 vermehrt	
5,10	28	21,4	—	O_2-Tropfen	
5,22	28	24	—	„	
5,35	30	24	27,6	„	
5,45	20,6	22,4	—	„	
6,00	22,6	20	—	„	
6,10	22,4	18	—	„	
6,20	22	19,4	—	„	
6,35	22	24	—	„	
6,50	22	20	—	„	
7,00	22	20,6	23	„	
7,15	21	24	—	CO_2-Tropfen	
7,30	27	16	—	O_2-Tropfen	
7,40	29,4	19,6	—	„	
7,50	29,4	18	—	„	
8,05	28,4	21,6	—	„	
8,20	28,4	19,5	—	„	
8,30	26	21,4	—	„	
8,45	24	31	22	CO_2-Tropfen	
9,00	23,4	23,4	23,6	O_2-Tropfen	
9,15	24	31	—	CO_2-Tropfen	
9,25	21	30	—	„	
9,35	27	28	—	„	

Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
9,50 nachm.	18%	24,4%	—	CO_2-Tropfen	
10,50	24,4	28,8	—	,,	
10,15	25	18,2	—	O_2-Tropfen	
10,25	27	29	—	,,	Kasten gelüftet
10,30	12	23	—	CO_2-Tropfen	
10,35	20	23	—	,,	
10,45	21	22	—	,,	

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
	nach dem Versuch	200	7,6	15,2
	Sammelurin	255	7,4	18,8
	Katheterurin	20	7,4	1,48
8. 2.	24stündige Menge	475	—	35,48
9. 2.	. . . .	425	9,75	41,43

also durch den Versuch Herabsetzung der Zuckermenge.

Zur Kontrolle setzte ich das Tier nach 8 Tagen noch einmal der Kohlensäure-Inhalation aus.

Versuch XVI (14.—17. 2. 1913).

Dasselbe Tier wie bei Versuch XV. Ernährung: täglich 300 g Fleisch, $^1/_4$ l Milch. Phloridzin 3 mal täglich 0,25 g.

A.

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
14. 2.	Sammelurin	330	10,1	33,3
	Katheterurin	56	9,75	5,45
	24stündige Menge	386	—	38,75
15. 2.	Sammelurin	260	9,62	25,01
	Katheterurin	130	10,75	13,97
	24stündige Menge	390	—	38,98

B. (15. 2. 1913.)

Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
3,45	—	—	—	CO_2 und O_2 gleichzeitig	
4,10	10 %	22 %	—	,,	
4,25	14	24	—	CO_2	
4,40	16,6	23	22 C	,,	
4,50	18,8	21,4	—	O_2-Tropfen	
5,00	22,6	21,4	—	,,	
5,10	25	20	—	,,	
5,20	24	22	26	CO_2	
5,30	24,4	22	—	O_2	
5,40	24	20,2	—	O_2-Tropfen	
5,50	24,4	27	—	CO_2-Tropfen	Kasten gelüftet
6,00	21	22	26,5	O_2-Tropfen	
6,15	22	21,8	—	,,	
6,30	23,4	22,2	—	,,	
6,45	24	22,2	—	,,	



Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
7,00	25%	24,4%	—	O_2-Tropfen	
7,15	25,4	20,6	—	„	
7,30	22,8	20,8	—	„	
7,45	25	20,6	—	„	Kasten gelüftet
8,15	Tier wieder in den Kasten				starke Dyspnöe
8,30	6,2	18,8	—	CO_2 und O_2 gleichzeitig	
8,45	12	18	—	„	
9,00	21	16	—	O_2-Tropfen	
9,15	25	18,6	—	„	
9,20	25,4	25	—	atmosph. Luft	
9,30	15,2	20	—	CO_2 und O_2 gleichzeitig	
9,40	16,4	22	28° C	O_2-Tropfen	
9,50	19	21	—	„	
10,00	18,5	22	—	„	
10,15	20	20,5	—	„	
10,30	27	19	—	„	
10,45	29	20	27	„	
	zur Phloridzininjektion den Kasten gelüftet				
11,00	13	20	—	„	
11,15	15	21	—	„	
11,30	17	19	—	„	
11,40	20,6	15,4	—	„	
11,45	22,2	31,6	—	„	

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
	vor dem Versuch	77	9,5	6,31
	Mitte des Versuchs	50	6,0	3,0
	nach dem Versuch	105	6,12	6,42
	Mittagsurin	229	7,62	17,45
16. 2.	24stündige Menge	461	—	33,18
17. 2.	Sammelurin	345	8,7	28,87
	Katheterurin	100	10,5	10,5
	24stündige Menge	445	—	39,37

Durch den Versuch wurde also die Zuckermenge herabgesetzt, während nach 24 Stunden die frühere Konstante wieder erreicht wurde.

Ich schloß danach noch 3 Parallelversuche mit 3 verschiedenen anderen Hunden an.

Versuch XVII (11.—13. 2. 1913).

Kleiner weiblicher Hund, Gewicht etwa 5000 g, Ernährung: täglich 300 g Fleisch, 1/4 l Milch. Phloridzin 3 mal täglich 0,25 g.

A.

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
11. 2.	Sammelurin	235	9,62	32,25
	Katheterurin	35	9,62	3,36
	24stündige Menge	370	—	35,61
12. 2.	Sammelurin	305	10,0	31,0
	Katheterurin	35	10,87	3,804
	24stündige Menge	340	—	34,8



B (12. 2. 1913).

Zeit	Gasanalysen CO_2	Gasanalysen O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
3,30 nachm.	—	21 %	—	CO_2 und O_2 gleichzeitig	
3,40	9 %	22,4	—	,,	
3,45	8	26	—	CO_2	Kasten gelüftet
4,00	11	25	—	,,	
4,15	15	22	—	CO_2 und O_2 gleichzeitig	
4,25	16	21	18	,,	
4,45	15	25	—	CO_2	
5,00	18	22	—	O_2-Tropfen	
5,30	22	21,2	—	,,	
5,45	21,4	24	—	,,	
5,50	21	25	20,6	,,	
5,55	20,4	25,8	—	CO_2	
6,10	20,4	28	—	,,	
6,20	25,4	25,6	22,5	CO_2-Tropfen	Kasten gelüftet
6,30	17	23	—	,,	
6,50	24	19	—	O_2-Tropfen	
7,05	23	22	—	,,	
7,25	23	24,6	—	CO_2	
7 35	23	25,4	—	,,	
7,45	24	24	24	,,	
7,55	27,4	21	—	O_2-Tropfen	
8,05	27,4	22	—	,,	
8,15	24	22	—	,,	Kasten gelüftet (Atm. beschl.)
9,00	24,4	21	—	,,	Ätznatronstangen in die Gaszuführung eingef.
9,15	25	21	—	,,	
9,30	25	20,6	25	,,	
9,45	24,4	21,2	—	,,	
10,00	24,2	25,2	—	,,	
10,15	24	22	—	,,	(Atmung schlecht, Kasten gelüftet, Exitus)

Der plötzlich eintretende Exitus war auch durch künstliche Atmung nicht aufzuhalten. Während des Versuchs entleerter Urin 50 ccm polarimetrisch 7,8% Zucker, also wesentliche Herabsetzung des Prozentgehalts an Zucker.

Versuch XVIII (2. Parallelversuch, 17.—19. 2. 1913).

Brauner, weiblicher Dachshund, Gewicht 6000. Ernährung: täglich 300 Fleisch, 1/4 Liter Milch. Phloridzin 3 mal täglich 0,25.



A.

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
17. 2.	Sammelurin	312	4,0	12,48
	Katheterurin	35	4,2	1,47
	24stündige Menge	347	—	13,95
18. 2.	Sammelurin	275	4,0	11,0
	Katheterurin	50	4,25	2,12
	24stündige Menge	325	—	13,12

B. (18. 2. 1913.)

Zeit	Gasanalysen CO_2	Gasanalysen O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
3,00 nachm.	—	—	—	—	
3,35	5,6%	21%	—	O_2-Tropfen	
3,50	13	22	—	CO_2 und O_2 gleichzeitig	
4,00	1,6	23	—	„	
4,10	15,6	19,4	23° C	„	
4,25	16,2	35	—	„	
4,35	17	32	—	CO_2-Tropfen	
5,15	25	21	—	O_2-Tropfen	Kasten gelüftet
5,25	14	32	—	CO_2-Tropfen	
5,35	21	22	—	„	
5,45	18	16	—	O_2-Tropfen	
6,10	19	20	—	„	
6,17	19,4	16,6	—	„	
6,30	18,8	18,2	—	„	
6,40	19	22,6	—	„	
7,00	18,2	23,4	22	„	
7,15	19,2	22,4	—	„	
7,30	19,2	29,8	—	„	Kasten gelüftet
7,45	14,2	21,4	—	„	
8,05	15	22,6	—	„	
8,15	15	26	—	CO_2-Tropfen	
8,30	15,4	22,4	—	„	
8,50	15,4	24	—	„	
9,00	15,2	18,2	—	O_2-Tropfen	
9,15	15,4	23	—	„	
9,30	15,8	23	—	„	Exitus

Auch hier kam es leider zu Exitus des Tieres. Wiederbelebungsversuche führten zu keinem Erfolg. Während des Versuchs wurden 80 ccm Urin entleert, der polarimetrisch nur 1,87% Zucker enthielt, also gegen den Prozentgehalt des vor dem Versuche entleerten Urins eine wesentliche Herabsetzung zeigt.

Versuch XIX (3. Parallelversuch, 22.—25. 2. 1913).

Brauner, weiblicher Dachshund, Gewicht 8000. Ernährung: täglich 300 Fleisch, 1/4 Liter Milch, Phloridzin: 3mal täglich 0,25 g.



A.

22. 2.	Sammelurin	380	10,25	38,95
	Katheterurin	120	12,25	14,70
	24stündige Menge	500	—	53,65
23. 2.	Sammelurin Katheterurin	} 500	11,6	58,0

B. (23. 2. 1913.)

Zeit	Gasanalysen CO_2	C_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
1,0 nachm.	—	—	—	CO_2 und O_2 gleichzeitig	
1,10	3%	16%	17°	„	
1,25	5,4	16,8	—	O_2	
1,40	11,6	16	—	„	
1,50	12,8	18,4	—	„	
2,00	12,4	16,2	—	„	
2,05	11,4	26	—	CO_2 und O_2	
2,20	14	23	20	O_2	
2,30	14	19	—	„	
2,45	15,6	29,4	—	CO_2-Tropfen	
3,00	17,6	9	—	O_2-Tropfen	Kasten gelüftet
3,10	8,4	15	—	„	(Phloridzin-
3,20	12,8	22,2	—	„	injektion)
3,25	14,2	26,8	23	CO_2-Tropfen	
3,50	16	20,2	—	O_2-Tropfen	
4,00	16,2	18,8	—	„	
4,10	16,6	21	—	„	
4,25	17,6	16,8	24	„	
4,35	17,2	13,4	—	„	
4,45	17	29,4	—	CO_2 Kasten gelüftet	
5,00	16,4	32	—	„ „ „	
5,15	12,4	20	—	O_2-Tropfen	
5,30	12	19,4	—	„	
5,45	12,6	15,4	—	„	
5,50	12,6	18	—	„	
6,00	14,2	14,4	—	O_2 vermehrt	
6,10	15	17	—	„	
6,25	15	15	—	„	
6,40	15	19,6	—	O_2-Tropfen	
7,25	18,4	24	—	„	
7,40	19,2	22	—	„	
7,50	19,4	18,6	24	„	
8,10	20	22	-	„	Tier atmet gut, befindet sich wohl

	Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
	während des Versuchs			
	3 Uhr	35	9,75	3,4
	7 Uhr	45	6,5	2,92
	Sammelurin	375	9,1	33,82
	Katheterurin	45	10,5	4,72
24. 2.	24stündige Menge	500	—	44,86

Herabsetzung der 24stündigen Menge von 58 auf 44,8 g.

Zur Übersicht über die letzten 10 Versuche diene die zusammenfassende Tabelle:

	Art des Versuchs	Dauer des Versuchs	Resultate 24 stünd. Urinmenge	24 stünd. Zuckermenge
X	A Phloridzin 3mal täglich 0,1	24 Std.	275 ccm	22 g
	B CO_2-Inhalation	$6^1/_2$ „	160	8,94
XI	A Phloridzin 3mal täglich 0,1	2 Tage	320—495	24—26
	B CO_2-Inhalation	$6^1/_2$ Std.	450	28
XII	A Phloridzin 3mal täglich 0,5	3 Tage	345—400	37—40
	B CO_2-Inhalation	6 Std.	325	26
XIII	A Phloridzin 3mal täglich 0,25	2 Tage	370—395	31—32
	B CO_2-Inhalation	6 Std.	390	38
XIV	A Phloridzin 3mal täglich 0,25	2 Tage	350—360	34,6—36
	B CO_2-Inhalation	$7^1/_2$ Std.	274	25
XV	A Phloridzin 3mal täglich 0,25	2 Tage	330—425	43, 44
	B CO_2-Inhalation	8 Std.	475	35
XVI	A Phloridzin 3mal täglich 0,25	2 Tage	386—390	38,7—38,9
	B CO_2-Inhalation	8 Std.	461	33 g
XVII	A Phloridzin 3mal täglich 0,25	2 Tage	—	9,6—10 %
	B CO_2-Inhalation	$6^3/_4$ Std.	(Exitus)	7,8 %
XVIII	A Phloridzin 3mal täglich 0,25	2 Tage	—	4—4,25 %
	B CO_2-Inhalation	$6^1/_2$ Std.	(Exitus)	1,87 %
XIX	A Phloridzin 3mal täglich 0,25	2 Tage	je 500 ccm	53,6—58 g
	B CO_2-Inhalation	7 Std.	500	44,8 g

In 8 von obigen 10 Versuchen wurde die durch das Phloridzin bedingte Glykosurie wesentlich, zum Teil um mehr als die Hälfte herabgesetzt und so Kossas Erfahrung bestätigt. Die Urinmengen in den Tagen vor dem Versuch wechselten etwas, jedoch nur unerheblich. Wesentlich ist, daß die Konstante in der täglichen Zuckerausscheidung dadurch nicht beeinflußt wurde, denn bei geringeren Urinmengen stieg entsprechend der Prozentgehalt des Zuckers im Urin.

Ein Einfluß der Versuche auf die Diurese ließ sich nicht feststellen, was auch der von Magvari Kossa an Kaninchen gemachten Erfahrung entspricht.

Die Reaktion des Urins war fast regelmäßig sauer, das spezifische Gewicht war entsprechend dem hohen Zuckergehalt dauernd erhöht

(meist zwischen 1045 und 1065, selten mal 1070—1075). Wo durch den Versuch der Prozentgehalt des Zuckers im Urin herabgesetzt wurde, trat natürlich auch immer ein Sinken des spezifischen Gewichts ein. Die Eiweißproben ergaben nur zuweilen Spuren Albumen, nie größere meßbare Mengen. Zylinder wurden dabei im Urin nicht gefunden.

Auch die beiden Versuche, die mit Exitus des Tieres ausliefen und so eine Beobachtung der 24stündigen Menge nicht zuließen, bestätigen die Erfahrung, daß die CO_2-Inhalation zu einer Retention von Zucker im Organismus führt, denn der Prozentgehalt des während des Versuchs entleerten Urins war wesentlich herabgesetzt.

Zwei von den oben angeführten 10 Versuchen (XI und XIII) stehen beim ersten Hinsehen in scheinbarem Widerspruch mit den übrigen Resultaten. Immerhin läßt der negative Ausfall dieser Versuche sich erklären, wenn man einzelne Erfahrungen über die Kohlensäureintoxikation berücksichtigt. Es findet nämlich (Lewin[1])) eine Gewöhnung an die Kohlensäure und so erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen neue Intoxikation statt. Nun hat aber das zu Versuch XI verwendete Tier schon im Versuch X unter Kohlensäureeinfluß gestanden. Auch in Versuch XIII wurde dasselbe Tier gebraucht und obendrein in letzterem Versuche die CO_2 ziemlich niedrig dosiert. Daß letzteres sehr in Betracht kommt, bestätigt Versuch XIV, indem dasselbe Tier nochmals maximalen Dosen CO_2 (vgl. Tabelle) längere Zeit ausgesetzt wurde, denn nunmehr wurde die Zuckerausscheidung um etwa 10 g, die Wasserausscheidung entsprechend herabgesetzt.

Dieselbe Annahme wird noch bestätigt durch Versuche, die nach mehrmonatlicher Erholung mit demselben Tier angestellt wurden. Das Tier vertrug nämlich Dosen CO_2, die bei anderen Tieren tödlich gewesen waren. Unter den hohen Dosen und langer Versuchsdauer (Versuch XV und XVI) gelang es auch wieder eine Herabsetzung der Phloridzin-Glykosurie herbeizuführen.

Im ersten Teil meiner Arbeit hatte ich eine Analogie zwischen der Dyspnöe durch Sauerstoffarmut der Inspirationsluft und der durch Kohlensäurereichtum gefunden. Beide führten bei wohlgenährten Tieren zu einer Ausscheidung von Traubenzucker im Urin. Nun lag es nahe, zu untersuchen, ob analog der Beeinflussung des Phloridzin-Diabetes durch Kohlensäure-Dyspnöe auch die Dyspnöe durch Sauerstoffarmut einen gleichgünstigen Einfluß auf den Phloridzin-Diabetes habe. Deshalb machte ich vier Versuche, bei denen Hunde mit Phloridzin-Glykosurie Sauerstoffarmut ausgesetzt wurden. Sie sind alle vier im wesentlichen als Parallelversuche anzusehen. Die Zeit der Ernährung, Phloridzinverteilung usw. blieb die gleiche wie bisher, nur wurde beim Respirations-

[1]) Toxikologie S. 35.



versuch die CO_2 absorbiert und die Sauerstoffzufuhr analog der Technik im ersten Teil (Versuche I—V) auf ein Minimum beschränkt.

Versuch XX. (22.—29. Juli 1912.)

Kleiner, weiblicher Pinscher, Gewicht 7200. Ernährung: täglich 150 Fleisch, 25 Fett, 1/4 Liter Milch, etwa 100 Kohlehydrate. (Kartoffeln oder Reis.)

Im ganzen etwa 800 Calorien täglich.

Phloridzin: 3 mal täglich 0,1.

A.

22.—27. Juli. Die 24stündige Zuckerausscheidung schwankte zwischen 22 und 26 g, die Urinmenge zwischen 400 und 600 ccm.

B.

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
2,30 nachm.	—	—	21	N 3 l	
2,45	0,2%	13%	—	O_2-Tropfen	
3,00	—	9,4	23,9	N-Tropfen	
3,05	—	7,2	24	"	
3,15	0	5	—	O_2-Tropfen	Atemnot
3,30	—	7	—	"	
3,45	0	5	—	"	Atemnot
4,00	—	7,2	25	"	
4,15	0	6,6	26	"	
4,30	—	6,4	—	"	
4,45	0	4,2	26,5	"	Atemnot
5,00	—	9	—	"	
5,15	0	8	—	"	
5,30	—	7,2	26	"	
5,45	—	6	—	O_2-Tropfen	Atemnot
6,00	0,6	5	26	"	
6,15	0	4,4	27	O_2 vermehrt	Atemnot
6,30	—	7,4	—	O_2-Tropfen	
6,45	—	7,2	—	"	
7,00	0,2	4,2	—	"	
7,15	—	8	—	"	
7,30	0,6	7,8	—	"	
7,45	—	7	—	"	
8,00	0	5	—	"	
8,15	—	4	—	"	

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
28. 7. nach dem Versuch	240	5,0	12,0
Mittagsurin	190	4,7	11,0
24stündige Menge	430	—	23,0
29. 7.	370	6,9	25,5

Die Dyspnöe durch Sauerstoffarmut der Inspirationsluft hat in diesem Versuch zu keiner Herabsetzung der Phloridzin-Glykosurie geführt. Auch die nach weiteren 24 Stunden entleerte Urinmenge zeigt



keine Herabsetzung gegenüber der vorher gefundenen Konstanten. Ich schloß einen Kontrollversuch mit demselben Tier an.

Versuch XXI. (16.—18. 8. 1912.)

Dasselbe Tier wie bei Versuch XX. Ernährung: 200 Fleisch, 50 Fett, 80 Reis, 1/4 Liter Milch. Phloridzin: 3 mal täglich 0,1.

A.

24 stündige Zuckerausscheidung 20,2—24 g täglich, 24 stündige Urinausscheidung 360—390 ccm.

B.

Zeit	Gasanalysen CO_2	Gasanalysen O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
1,50 nachm.	—	—	15	N 3 l	
2,00	—	14,6%	16	,,	
2,05	—	10	—	,,	
2,10	—	7,4	—	O_2-Tropfen	
2,15	0,4%	6	—	,,	
2,30	0	5,8	17	O_2-Tropfen	Atemnot
2,45	—	5	—	,,	
3,00	—	3,8	—	O_2 vermehrt	Atemnot
3,15	—	3	—	,,	
3,30	0	5,6	—	,,	Kasten geöffnet
3,45	—	10,6	—	N 3 l	(Phloridzin-injektion)
3,55	—	9,4	18	,,	
4,00	—	9	—	,,	
4,50	—	5	—	O_2-Tropfen	
4,15	—	4,4	—	,,	
4,25	—	4	—	,,	
4,35	—	5	—	,,	
4,45	0	2,6	19	,,	
5,00	—	8,4	19,5	,,	
5,20	—	8	—	,,	
5,30	0,2	7,4	20	,,	
5,45	—	7,4	—	,,	
6,00	0	5,6	—	,,	
6,15	—	5	—	,,	
6,30	0	4,6	21	,,	
6,45	—	4	—	,,	
7,00	0	4	20	,,	
7,15	—	6	—	,,	
7,30	—	6,8	—	,,	
7,40	—	7	—	,,	
7,50	—	6,8	—	,,	
8,10	—	8	—	,,	
8,20	—	7,5	—	,,	
8,30	—	7,2	—	,,	
8,40	—	6,8	—	,,	
8,50	—	5,5	—	,,	Tier befindet sich wohl

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
18. 8. nach dem Versuch	200	5,3	10,74
Mittagsurin	135	7,7	10,48
24stündige Menge	335	—	21,22

Auch dieser Versuch hat keine Herabsetzung der täglichen Zuckerausscheidung zur Folge.

Ein gleicher Versuch wurde mit einem anderen Tier angestellt.

Versuch XXII. (16.—20. 8. 1912.)

Weiblicher Foxterrier, Gewicht 7100. Ernährung: 200 Fleisch, 50 Fett, 1/4 Liter Milch, 80 Reis. Phloridzin: 3 mal täglich 0,1.

A.

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
16. 8. in 24 Stunden	480	5,0	24 g
17. 8. in 24 Stunden	510	7,0	35
18. 8. in 24 Stunden	350	9,3	32,7
19. 8. in 24 Stunden	310	7,5	22,0

Obwohl es hier nicht gelang, eine Konstante zu erhalten, schloß ich am 19. einen Respirationsversuch an.

B.

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
2,15 nachm.	—	—	20° C	N 3 l	
2,25	—	7,5%	—	„	
2,30	—	6,2	22	O_2-Tropfen	Atemnot
2,35	—	7,4	—	„	
2.40	3 %	3	—	O_2 vermehrt	„
2,45	2	3,6	25	„	„
2,55	1	4	—	O_2-Tropfen	
3,00	2	5	24	„	
3,10	1	6	24	„	
3,30	2,4	9	—	„	Ätznatronstangen zur Absorption erneuert
3,40	0,6	8,4	23	„	
3,50	0,5	8	23	„	
4,10	0,6	6,4	—	„	
4,20	0,4	9,6	—	„	
4,30	—	5,2	—	„	
4,45	—	6	—	„	
5,00	1	6,8	—	„	
5,15	0,6	6,6	23	„	
5,50	0	5,6	—	„	
6,00	0	3,8	24	„	
6,10	1,4	4	—	„	
6,20	0,4	4	—	„	
6,30	1,4	5,8	—	„	
6,45	—	4,5	—	„	
7,00	0,8	6,4	—	„	

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
7,15 nachm.	1 %	6,6%	25° C	O_2-Tropfen	
7,30	—	3,8	26	„	
7,45	0	4,2	—	„	
8,00	0,4	5	—	„	
8,15	0,5	3,6	—	„	
8,30	3,5	3,5	—	„	

In diesem Versuch kam es infolge mangelhaften Funktionierens der Turbine zeitweise zu geringer CO_2-Ansammlung. Trotzdem wurde auch durch diesen Versuch, in dem ja der Sauerstoff sehr herabgesetzt war, keine Herabsetzung der 24stündigen Zuckermenge erreicht, denn die Ausscheidung betrug:

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
20. 8. nach dem Versuch	170	6,6	11,2
Mittagsurin	250	5,8	14,7
24stündige Menge	420	—	25,9

Schließlich schloß ich nochmals einen Versuch mit einem größeren Tier an, das ich durch stärkere Phloridzindosen auf eine Konstante in der täglichen Zuckerausscheidung brachte.

Versuch XXIII (1.—4. 9. 1912.)

Weiblicher Spitz, Gewicht 8300. Ernährung: täglich 250 Fleisch, 1/4 Liter Milch. Phloridzin: 3mal täglich 0,5.

A.

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
abends	610	2,5	15,25
mittags	230	6,9	16,5
1. 9. 24stündige Menge	840	—	31,75
abends	250	6,75	16,88
mittags	210	7,88	16,55
2. 9. 24stündige Menge	460	—	33,43
abends	230	7,75	17,8
mittags	240	6,5	15,6
3. 9. 24stündige Menge	470	—	32,4

B. (3. 9. 1912.)

Zeit	Gasanalysen		Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
	CO_2	O_2			
2,30 nachm.	—	—	17,5° C	N 3 l	
2,35	—	13 %	—	„	
2,45	—	10	18	O_2-Tropfen	
2,50	—	9,5	—	„	
3,0	—	8,5	—	„	Atemnot
3,5	—	9,6	—	„	Atemstillstand.

Kasten geöffnet, künstliche Atmung, Wiederbelebung, Reparatur des Apparats.



Zeit	Gasanalysen CO_2	O_2	Temp.	Gaszuführung	Bemerkungen
5,30 nachm.	Fortsetzung des Versuchs.				
5,45	—	—	17° C	N 3 l	
5,55	0,1%	8,6%	17,5	„	
6,5	—	7,8	19	O_2-Tropfen	
6,20	0	7,4	—	„	
6,30	—	7,6	—	„	
6,45	0,2	8	22	„	
7,00	0,5	6,5	—	„	
7,15	—	5	—	„	
7,30	0	13	—	„	
7,45	—	12	—	„	
8,00	0,6	15	—	„	
8,15	0	18,4	—	„	
8,20	—	20	—	N 3 l	
8,30	—	19	23	„	
8,40	—	14,6	—	N 3 l	
8,50	—	8,6	—	O_2-Tropfen	
9,10	0,2	5	—	„	
9,15	0	5,2	—	„	
9,30	—	6,5	—	„	
9,35	—	14,4	24	N 3 l	
9,45	0,2	10,4	—	„	
9,50	—	8	—	O_2-Tropfen	
10,00	—	10	22	„	
10,15	0,2	5	—	„	
10,30	0	5,5	—	„	
10,35	—	7,4	—	„	
10,45	0	5,2	—	„	
11,00	—	8	—	„	
11,15	0	5,2	—	„	
11,45	—	4,4	—	„	
12,00	—	6,2	—	„	
12,15	0	5,2	—	„	
12,30	—	8	—	„	Wohlbefinden des Tieres.

Urin	Menge	Zucker %	Zucker total
vor dem Versuch	100	9,62	9,62
nach dem Versuch	250	5,1	12,7
Mittagsurin	150	6,1	9,1
4. 9. 24stündige Menge	500	—	31,42

Hier fällt es zwar auf, daß der Prozentgehalt des Urins an Zucker nach dem Versuch herabgesetzt ist, doch tritt bei Bestimmung der 24stündigen Menge keine wesentliche Abweichung von der vorher gefundenen Konstanten auf.

Die Versuche XX bis XXIII zeigen in Übereinstimmung, daß respiratorische Dyspnöe, die durch Sauerstoffarmut der Inspirationsluft



hervorgerufen wurde, keine Herabsetzung der Phloridzin-Glykosurie zur Folge hat. Auch über die letzten vier Versuche diene eine zusammenfassende Tabelle als Übersicht:

		Art des Versuchs	Dauer des Versuchs	Bemerkungen Zuckerausscheidungen
XX	A	Phloridzin, 3 mal täglich 0,1	6 Tage	22—25 g täglich
	B	Inhalation O_2-armer Luft	6 Std.	23 g
XXI	A	Phloridzin, 3 mal täglich 0,1	3 Tage	20—24 g
	B	Inhalation O_2-armer Luft	7 Std.	21 g
XXII	A	Phloridzin, 3 mal täglich 0,1	5 Tage	20—35 g täglich
	B	Inhalation O_2-armer Luft	$6^1/_2$ Std.	26 g
XXIII	A	Phloridzin, 3 mal täglich 0,5	3 Tage	31—33 g täglich
	B	Inhalation O_2-armer Luft	10 Std.	31,4 g.

Ergebnisse:

I. Inhalation O_2-armer Luft macht gut ernährte Tiere glykosurisch, mäßig ernährte Tiere nicht.

II. Inhalation CO_2-reicher Luft macht gut ernährte Tiere glykosurisch, mäßig ernährte Tiere nicht.

III. Inhalation CO_2-reicher Luft setzt den Phloridzin-Diabetes bei Hunden herab (Magyari Kossas Erfahrung bestätigt).

IV. Inhalation O_2-armer Luft hat keinen Einfluß auf den Phloridzin-Diabetes.



Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis der akuten Lungenatelektase durch obturierenden Fremdkörperverschluß der Bronchien.

Von

Privatdozent Dr. **Heller,**

Oberarzt an der chirurgischen Universitätsklinik zu Leipzig[1]).

Mit 3 Textfiguren.

(*Eingegangen am 29. November 1913.*)

Die Veranlassung zu nachfolgenden experimentellen Untersuchungen über die akute Lungenatelektase durch obturierenden Fremdkörperverschluß war eine gelungene Fremdkörperextraktion, welche ich im März 1910 in der Greifswalder chirurgischen Klinik ausgeführt habe.

Anamnese: Die Daten der Krankengeschichte sind folgende:

Ein dreijähriger Knabe hatte 24 Stunden vor der Aufnahme in die Klinik eine Bohne aspiriert. Die Aspiration äußerte sich in heftigem Hustenreiz, Atemnot und Cyanose des Kindes.

Befund: Bei der Aufnahme bestand eine hochgradige Cyanose und Kurzatmigkeit. Die rechte Brustseite schleppte bei der Atmung nach und war stark eingesunken. Die ganze rechte Seite des Thorax ergab gedämpften Klopfschall. Eine Herzdämpfung war links vom Sternum nicht nachweisbar, die linke Lunge dagegen ergab laut sonoren Schall, mit Tiefstand der unteren Lungengrenzen und Erweiterung der Lungengrenze nach rechts bis etwas über die rechte Parasternallinie hinaus. Auskultatorisch war das Atmungsgeräusch rechts aufgehoben, links normal. Bei der Röntgendurchleuchtung sah man das überraschend schöne Bild einer völligen Verdunklung des ganzen rechten Lungenfeldes, in welches das Herz fast ganz auf die rechte Brustseite als dunklerer Schatten sichtbar herüber verlagert war. Die linke Lunge erschien stark gebläht und das Zwerchfell zeigte deutlichen Tiefstand (siehe Fig. 1).

Wegen der hochgradigen Cyanose wurde in Lokalanästhesie die Tracheotomia inferior ausgeführt. Im Bronchioskop sah man die Bohne fest im rechten Bronchus eingekeilt, so daß die Kuppe noch die Bifurkation überragte. Die Extraktion stieß auf keine Schwierigkeiten.

Verlauf: Nach 5 Stunden wurde eine Nachuntersuchung vorgenommen. Die rechte Lunge atmete in normaler Weise und im Röntgenbilde sieht man vollkommen normale Luftfüllung derselben, Rückverlagerung des Herzens an normale Stelle und beiderseits gleichen Zwerchfellhochstand (Fig. 2). Nach 5 Stunden war also eine vollkommene Restitution der Lungenatelektase eingetreten.

[1]) Die Versuche wurden gemeinsam mit Herrn Dr. Müller, damaligem Assistenzarzt der Greifswalder mediz. Klinik, begonnen, wegen räumlicher Trennung von mir fortgesetzt und abgeschlossen.



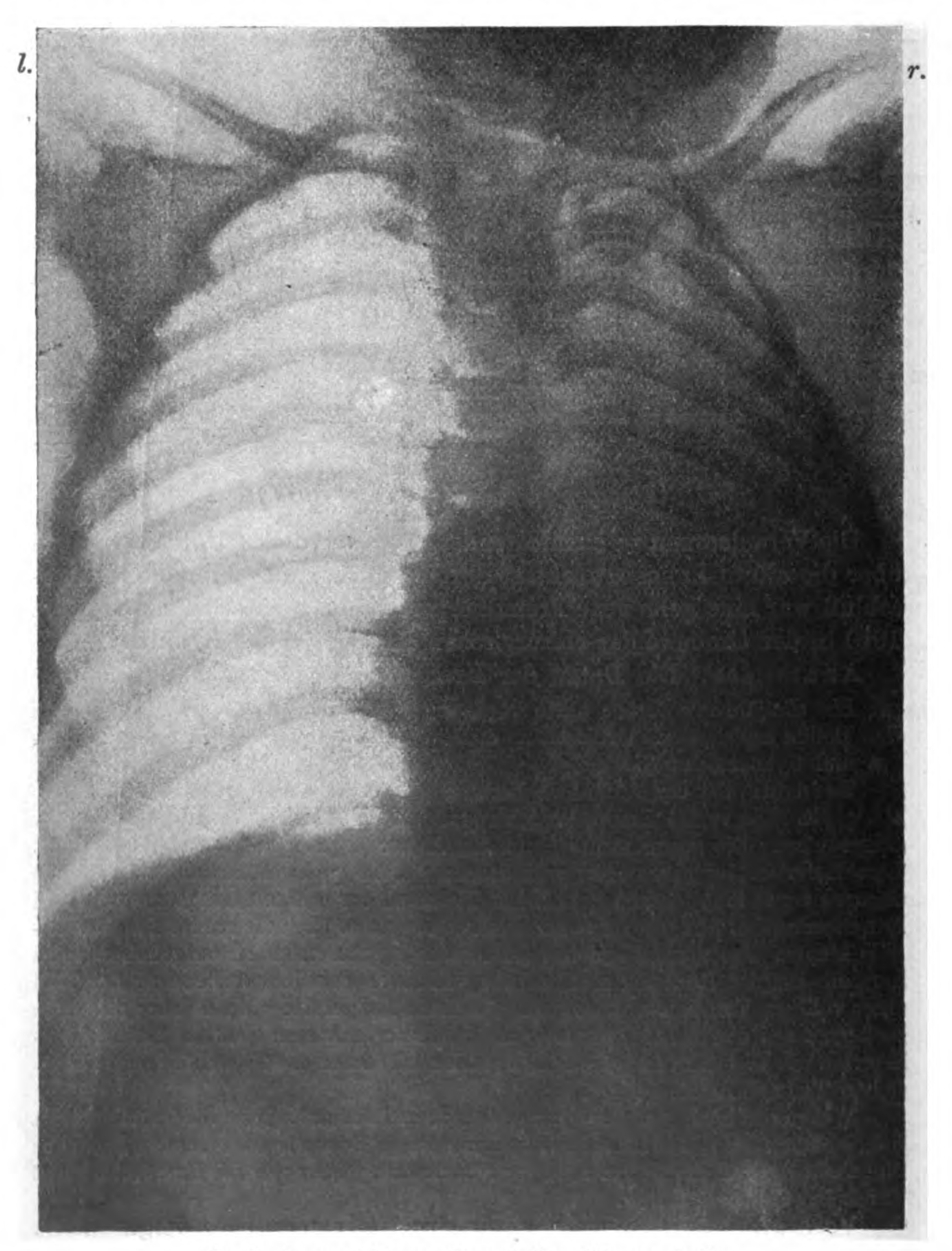


Fig. 1. Lungenatelektase 24 h nach Fremdkörperaspiration.

In diesem Fall hatte, abgesehen von dem eindeutigen physikalischen Atmungsphänomen der Befund einer kompletten Atelektase der ganzen rechten Lunge die sichere Diagnose eines obturierenden Verschlusses des rechten Hauptbronchus ermöglicht. In der Literatur der fast unüber-

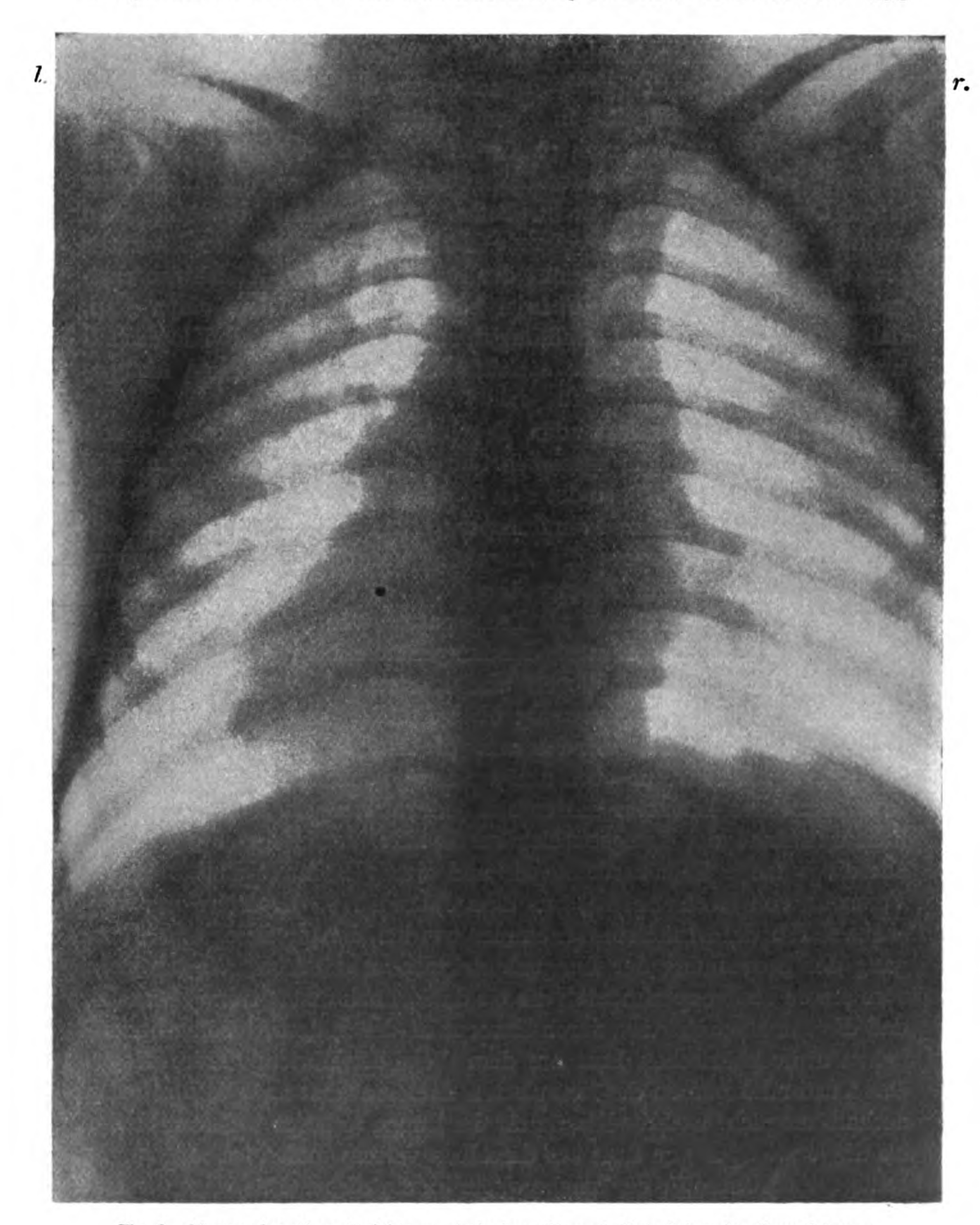


Fig. 2. Lösung derselben Atelektase. Aufnahme 5 h nach Extraktion des Fremdkörpers.

sehbar zahlreichen Kasuistik der Fremdkörper in den Luftwegen fand ich drei von Lieblein[1]) beschriebene Fälle, die durchaus obiger Beo-

[1]) Bruns Beiträge z. klin. Chir. 1904.

bachtung entsprechen. Lieblein sah in 2 Fällen ebenfalls schon 24 Stunden nach der Aspiration eines Fremdkörpers eine komplette Atelektase des ganzen Lungenflügels. In einem dritten Fall beobachtete er eine isolierte Atelektase des rechten Unterlappens nach dreitägiger Obturation in den unteren Bronchus. Einen früheren Termin der Ausbildung einer Lungenatelektase durch Fremdkörperverschluß brachten also auch diese Fälle nicht und vollends fehlt in der kasuistischen Literatur jede Angabe über den Zeitpunkt der Rückbildung der Atelektase nach gelungener Extraktion. Lieblein berichtet nur in dem einen Fall, daß 2 Tage nach der Fremdkörperentfernung normaler Klopfschall und Atemgeräusch über der atelektatisch gewesenen Lunge nachgewiesen wurde.

In der neusten umfassenden Bearbeitung der Bronchoskopie von Mann im Handbuch der speziellen Chirurgie des Ohres und der oberen Luftwege, Bd. IV, 1913, findet sich in der Zusammenstellung der bronchoskopisch extrahierten Fremdkörper, S. 544—559, mehrfach bei obturierenden Fremdkörpern die Angabe: „Verdunkelung des Lungenfeldes", „Aufgehobenes Atemgeräusch", u. dgl., ohne die ätiologische Deutung dieser Phänomene als Lungenatelektase.

Über den zeitlichen Eintritt der Lungenatelektase bei Fremdkörperverschluß der Bronchien liegen also klinische Beobachtungen beim Menschen nicht vor, ebensowenig über die Zeit, innerhalb deren nach Beseitigung des Atmungshindernisses die Atelektase zur Rückbildung kommt. Klinisch wurde eben nur der fertige Zustand gesehen. In der experimentellen Literatur finden sich jedoch wenigstens über den zeitlichen Eintritt der Lungenatelektase exakte Voruntersuchungen, die allerdings lange Zeit zurückliegen und wenig bekannt sind, nämlich Versuche von Lichtheim[1]) aus dem Jahre 1879. Lichtheims Versuche sind in der Absicht unternommen worden, den physiologischen Vorgang der Entstehung der Lungenatelektase zu erklären. Sie bewiesen zum ersten Male experimentell die bis dahin noch umstrittene Tatsache, daß die Lungenatelektase durch Resorption der in den Alveolen befindlichen atmosphärischen Luft auf dem Wege der Blutcapillaren erfolgt. Das Zustandekommen der kompletten Atelektase ist nach Lichtheim deshalb möglich, weil die Elastizität der Lunge so lange wirksam bleibt, bis die letzte Spur von Luft aus derselben verschwunden ist. Allerdings genügt die Elastizität der Lunge allein hierzu nicht. Das zeigt der Gehalt der einfach retrahierten Lunge an Residualluft. Es ist vielmehr das Zusammenwirken von Absorption und Elastizität der Lunge die Vorbedingung für die Entstehung der kompletten Lungenatelektase, indem die Lungenelastizität die Differenz des Gasdruckes zwischen der

[1]) Lichtheim, Versuche über Lungenatelektase. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., **10**, 54. 1879.



Alveolarluft und dem Blut der Lungencapillaren stets von neuem wiederherstellt. Lichtheim fand an seinen an Kaninchen ausgeführten Experimenten als 1. frühesten Termin des Eintritts kompletter Lungenatelektase 2 Stunden; 2. als Durchschnittsdauer 3 Stunden; 3. als spätesten Termin 4 Stunden. Diese Verhältnisse deckten sich im wesentlichen mit früheren bei Lichtheim zitierten Versuchen von Traube aus den Jahren 1846 und 1871, welche bei offener Pleurahöhle, also bei Pneumothorax, nach 2 Stunden komplette Lungenatelektase bei seinen Versuchstieren sah.

Die Versuche von Lichtheim wurden mit Rippenresektion und Bronchusunterbindung ausgeführt, also immerhin ein Modus, der andere Resultate ergeben konnte, als die einfache Obturation eines Bronchus, und Lichtheim hebt auch besonders hervor, daß es ihm bei seinen Versuchen nicht so auf die exakte Feststellung der wirklichen Werte als vielmehr um die Gewinnung von exakten Vergleichswerten für die Resorption zwischen der gemischten atmosphärischen Luft einerseits und je von Sauerstoff, Kohlensäure und Stickstoff allein angekommen war, da er auf den Unterschied der Resorptionsgeschwindigkeit der verschiedenen Gasarten seine Theorie über die Atelektasenentstehung durch Resorption auf dem Wege der Blutcapillaren aufbaut.

Die Beobachtungen Traubes wurden, wie erwähnt, bei offenem Pneumothorax angestellt, also ebenfalls ein wesentlich anderer physikalischer Vorgang als eine einfache Bronchusverstopfung.

Aus diesem Grunde erschien es mir doch noch notwendig, den Zeitpunkt des frühesten Eintritts der Lungenatelektase bei einfacher Bronchusverstopfung ohne Thoraxeröffnung, also bei Nachahmung des natürlichen Vorganges derartiger Ereignisse, nachzuprüfen.

Ferner fehlen in der klinischen wie experimentellen Literatur Untersuchungen über die Rückbildungszeiten einer solchen Lungenatelektase, die keiner entzündlichen Komplikation ihre Entstehung verdankt, und glaubte ich, daß die Feststellung dieser Lösungszeit immerhin wenigstens einiges theoretisches Interesse und, wie wir am Schlusse sehen werden, auch einige praktische Bedeutung hat.

Bevor wir auf die Ergebnisse im einzelnen eingehen, möchte ich einige allgemeine Bemerkungen über die Versuchstechnik, die zur Anwendung kam, vorausschicken. Schon während der Vorversuche sah ich, daß wegen zahlreicher Verluste eine größere Anzahl von Tieren notwendig sein würde, und wählte ich hierzu, obgleich ich von vornherein lieber an größeren Tieren z. B. dem Hund experimentiert hätte, wie Lichtheim das Kaninchen. Ich machte jedoch schließlich nach Abschluß der Kaninchenversuchsreihe auch einige Kontrollversuche an großen Hunden, um den Verhältnissen des Menschen ähnlichere Ver-



gleichsobjekte zu haben. Wie ich vorausschicken möchte, hatte ich bei den größeren Tieren im wesentlichen die gleichen Ergebnisse, wie bei den kleineren Tieren, so daß ich glaube, die im Tierexperiment gewonnenen Resultate auf den Menschen übertragen zu dürfen. Ich hatte anfangs gehofft, speziell beim Hund durch Bronchusligaturen unter Zuhilfenahme der Sauerbruchschen Kammer den zeitlichen Eintritt der Lungenatelektase und auch ihre Rückbildung mit Hilfe des Röntgenverfahrens kontrollieren zu können, ich mußte mich jedoch davon überzeugen, daß gerade auf diesem Wege eine Anzahl Fehlerquellen schwer zu vermeiden ist. Es bleibt bei dem Schluß der Thoraxwunde auch bei Zuhilfenahme des Druckdifferenzverfahrens doch stets ein geringfügiger Pneumothorax zurück, und der Luftgehalt im Pleuraraum verdeckt, auch wenn er nur einen beschränkten Grad hat, immerhin das Bild der eintretenden Lungenverdichtung. Ferner entsteht bei dem Eingriff der Bronchusligaturen durch die unvermeidliche traumatische Reizung der Pleura regelmäßig ein geringer Pleuraerguß, der andererseits wiederum den Vorgang der Lungenentfaltung in gewissem Grade verschleiert. Beides fällt bei dem einfachen obturierenden Fremdkörperverschluß der Bronchien von der Trachea aus fort. Die Versuchsverhältnisse entsprechen bei dieser Ausführung dann genau dem natürlichen Vorgang der Fremdkörperaspiration.

Aber auch bei den Versuchen mit Kaninchen zeigte sich bald, daß die auf die Röntgendurchleuchtung gesetzte Erwartung, daß sich schnell und sicher durch dieselbe ein Aufschluß über die Zeit der Lungenverdichtung und der Lungenentfaltung gewinnen lasse, nicht in vollem Maße zutrifft. Die kleinen Verhältnisse erschweren die Beurteilung des Röntgenbildes sehr, wiederholte schnell hintereinanderfolgende Momentaufnahmen, wie sie für die Kontrolle der zunehmenden Verdichtung und Entfaltung der Lunge notwendig sind, verändern den Härtegrad der Röhre schnell, so daß die Bilder doch keinen ganz sicheren Vergleichswert haben. Besser als die Verwendung der Röntgenaufnahmen erwies sich die einfache Durchleuchtung der Tiere vor dem Röntgenschirm in schnell aufeinanderfolgenden Pausen. Hierbei kann man, wie uns nachfolgende Sektionen zeigten, überraschend gut den ersten Eintritt der Luft in die atelektatische Lunge beobachten. Schon ganz geringfügige Luftmengen verraten sich in einer deutlichen Aufhellung des Feldes dagegen ist es nicht möglich, vor dem Röntgenschirm genau den Zeitpunkt völliger Lungenentfaltung sicher zu beurteilen, da die lufthaltigen Lungenabschnitte noch restierende kleine atelektatische Herde vollkommen verdecken. Ich mußte mich bei der Sektion meist davon überzeugen, daß, wenn ich schon auf eine vollkommene Entfaltung der Lunge gerechnet hatte, doch noch meistens größere und kleinere atelektatische Herde vorhanden waren, wogegen ein Irrtum über den ersten



Anfang der Lungenentfaltung kaum vorkam. Deswegen habe ich die Entscheidung über den Zustand der Lungen ausschließlich nach den Sektionsergebnissen beurteilt und sowohl für den Eintritt der Lungenatelektase als auch für den Zeitpunkt der Entfaltung eine fortlaufende Serie von Sektionsversuchen angestellt.

Lichtheim hat zu seinen Verstopfungsversuchen Laminariastifte angewendet. Er berichtet über eine Reihe von Mißerfolgen durch die Entstehung eines Pneumothorax, welcher zum Teil auf der nicht verstopften Seite entstanden ist, und zwar durch Platzen der vikariierend geblähten Lunge, zum Teil aber auch auf der verstopften Seite durch Sprengen der zarten Bronchialwandung infolge zu starker Quellung der Laminariastifte. Auch ich erfuhr ein gleiches und konnte mich davon überzeugen, daß der das Lumen des Bronchus in nicht gequollenem Zustande ausfüllende Laminariastift durch die Quellung dann so großen Unfang annimmt, daß man fast eine Kompression der Hilusgefäße und dadurch entstehende Versuchsfehler befürchten muß. Ferner sitzt dabei der gequollene Stift derartig fest, daß er nicht ohne schwere Zerreißung der Bronchialwand wieder herausgezogen werden kann. Ein sofortiger Exitus letalis durch doppelseitigen Pneumothorax ist die Folge (Versuch Nr. 12). Deswegen war dies von Lichtheim bevorzugte Mittel für die Versuche über die Lösung der Atelektase nicht anwendbar. Selbst für die Versuche über den zeitlichen Eintritt der Atelektase schien mir die Verwendung der Laminariastifte nicht zweckmäßig zu sein, da, wie erwähnt, durch ihre starke Quellung möglicherweise eine Kompression der Hilusgefäße und dadurch eine Störung der Luftresorption durch das zirkulierende Blut hätte eintreten können. Nach mancherlei Versuchen kam ich schließlich zur Verwendung entsprechend dicker Gummistopfen aus einer besonders weichen Gummimasse, welche ausgekocht und unmittelbar vor dem Gebrauch an einer Flamme noch leicht angebrannt wurden. Sie werden dadurch klebrig und haften sofort in dem Moment, wo sie in einen Bronchus hineingedrückt werden, so daß der Luftverschluß dadurch temporär absolut sicher wird. Sie wurden an einem dünnen Seidenfaden befestigt, von einer Tracheotomie aus mit einem Glasstab hineingestopft und ein Zug am Befestigungsfaden kontrollierte ihren festen Sitz. Bei den Versuchen über die Rückbildung der Atelektase nach Lösung der Bronchusobturation wurden die Gummistopfen an dem Seidenfaden einfach herausgezogen. Diese Versuchstechnik ist dann ohne Änderung bei den Kaninchenversuchen durchweg beibehalten worden. Bei Hunden muß man allerdings auch die elastischen Gummistopfen noch mit ganz kurzen Widerhaken versehen, da die Hunde mit ihrer außerordentlichen Respirationskraft alle nicht mit Widerhaken versehenen Fremdkörper ausnahmslos auszuhusten vermögen.



Allerdings hat auch diese Versuchstechnik mit einem nicht quellenden Material gewisse Nachteile, die jedoch nicht für die Resultate, sondern nur für die Arbeitsmühe in Betracht kommen. Es wird doch ein Teil dieser Gummistopfen bei längerer Dauer des Versuchs ausgehustet. Die Kaninchen bringen dieselben nicht durch die enge Stimmritze hinaus, sondern ersticken durch Einklemmen derselben im Kehlkopf oder durch Aspiration des Stopfens in die andere nicht atelektatische Lunge, ein Vorgang, auf den ich zum Schlusse noch im besonderen die Aufmerksamkeit lenken muß. Nur in einer ganz geringen Zahl hatte ich Mißerfolge dadurch, daß die Stopfen doch nicht ganz dicht schlossen. In diesen Fällen tratt jedoch keine verspätete, sondern überhaupt keine Atelektase ein, so daß sich diese mögliche Fehlerquelle von selbst ausschaltet. Vor jedem Lösungsversuch wurde ferner prinzipiell eine Röntgenaufnahme und Schirmdurchleuchtung vorgenommen, um sicher zu sein, daß vor der Lösung auch tatsächlich eine feste Atelektase bestanden hatte, so daß ich auch hinsichtlich dieser Versuchsreihe vor Versuchsfehlern sicher zu sein glaube.

Wenn sich eine Lungenatelektase erst ausgebildet hat, so ist dieser Zustand bei den Kaninchen sehr leicht zu erkennen. Die Tiere sitzen meist mit etwas erhobenem Kopf, sind kurzatmig, die Schleimhäute sind leicht cyanotisch, der Rumpf zeigt infolge der Lungenretraktion eine deutliche Skoliose, konkav nach der kranken Seite, so daß man nicht nur den Zustand an sich, sondern auch die ergriffene Seite meist durch den Anblick schon diagnostizieren kann.

Vor dem Röntgenschirm genügt ein Blick, um die Verdichtung des Lungenfeldes der einen Seite, die Verlagerung des Herzens und den Zwerchfellhochstand zu erkennen (s. Fig. 3).

1. Versuchsreihe über Zeitpunkt des Eintritts der Lungenatelektase nach Bronchusverschluß.

a) Bei Kaninchen.

Nr. 1. (24. 9. 1910.) Obturationsdauer 30 Minuten.

3,07 Uhr nachm. Obturation[1]).

3,35 Uhr nachm. Röntgenaufnahme, kein Unterschied beider Lungen erkennbar.

3,37 Uhr nachm. Sektion.

Carotisdurchschneidung, Abklemmen der Trachea. Pleuraeröffnung unter Wasser, kein Pneumothorax.

Beide Lungen hellrosa, lufthaltig, gleich groß. Sie retrahieren sich gleichmäßig nach Entfernung der Trachealklemme und des Gummistopfens.

Nr. 2. (13. 9. 1910.) Obturationsdauer 30 Minuten.

3,10 Uhr nachm. Obturation.

3,40 Uhr nachm. Röntgenaufnahme: kein Unterschied zwischen rechts und links.

[1]) Genauere Beschreibung bei Versuch 12.



3,42 Uhr nachm. Sektion:

Tötung durch Nackenschlag. Abklemmen der Trachea. Rechte Lunge augenscheinlich gebläht.

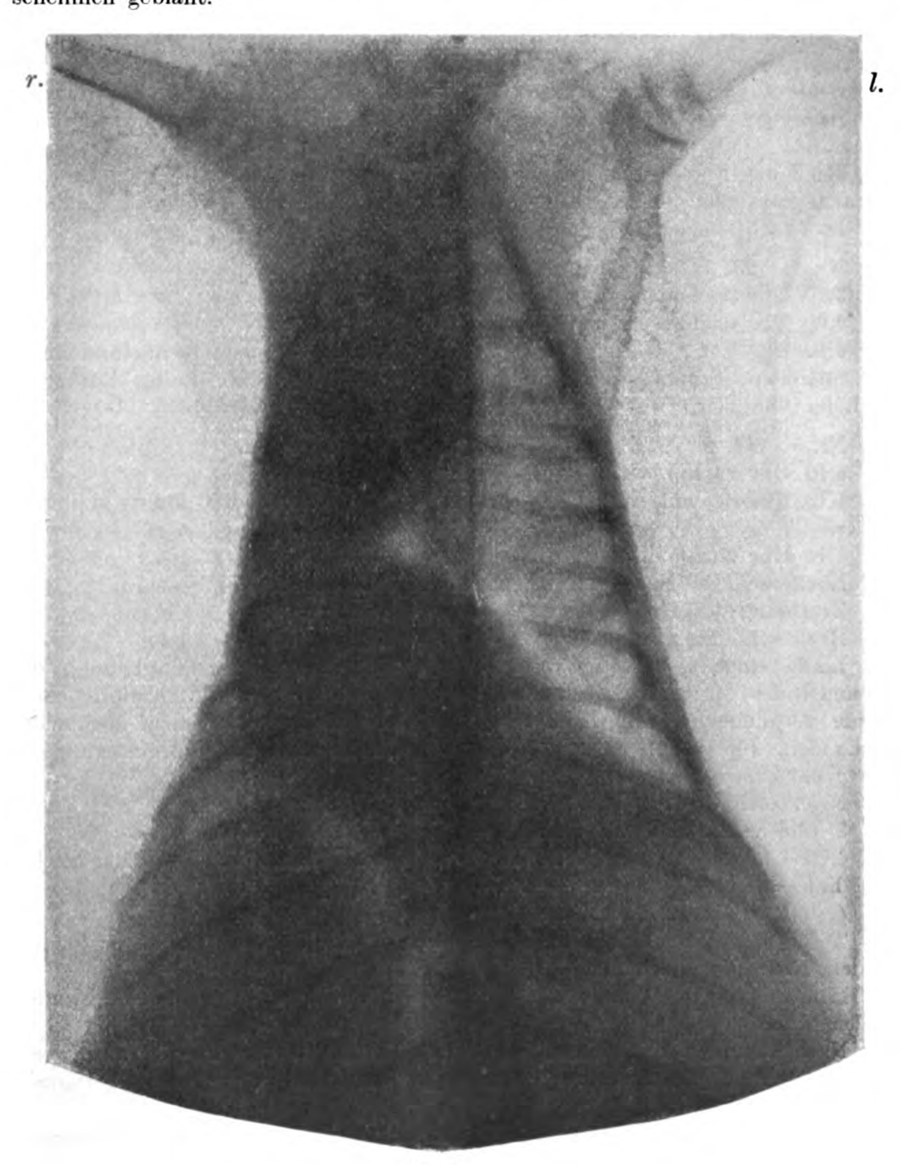


Fig. 3.

Linke Lunge um etwa 1/3 des Volumens der rechten Lunge verkleinert, aber noch in allen Lungenabschnitten lufthaltig. Nach Abnehmen der Trachealklemme retrahiert sich die rechte Lunge auf die gleiche Größe wie die linke.

Nr. 3. (24. 9. 10.) Obturationsdauer 1 Stunde.

3 Uhr nachm. Verschließung.

4 Uhr nachm. Röntgenaufnahme: kein erkennbarer Unterschied zwischen rechts und links.

4,06 Uhr nachm. Sektion:

Carotisschnitt, Trachealabklemmung. Pleuraeröffnung unter Wasser. Kein Pneumothorax.

Beide Lungen hellrosa, rechte vielleicht eine Spur dunkler als die linke und im Volumen etwas verringert. Nach Eröffnung der Trachea retrahiert sich die linke Lunge.

Nach der Entfernung des sehr fest im Hauptbronchus steckenden Gummistopfens retrahiert sich auch die rechte Lunge auf die gleiche Größe wie die linke.

Die Farbe beider Lungen ist nun völlig gleich.

Nr. 4. (23. 7. 1910.) Obturationsdauer 1 Stunde.

3,10 Uhr nachm. Obturation.

4,09 Uhr nachm. Aufnahme.

4,10 Uhr Tötung. Kein deutlicher Unterschied zwischen rechts und links.

Sektion: Stopfen im rechten Hauptbronchus. Rechte Lunge lufthaltig, doch im Volumen etwas verkleinert.

Nr. 5. (14. 9. 1910.) Obturationsdauer 1 Stunde.

3,10 Uhr nachm. Obturation.

4,10 Uhr nachm. Aufnahme, leichte Verdunkelung des linken Lungenfeldes.

4,12 Uhr nachm. Sektion:

Nackenschlag. Nach eingetretenem Tod Abklemmen der Trachea.

Eröffnung der Pleurahöhlen, kein Pneumothorax.

Rechte Lunge normal gefärbt, scheinbar nicht gebläht.

Linke Lunge ist erheblich dunkler gefärbt als die rechte und hat kaum $^1/_3$ des Volumens der rechten Lunge. Das Lungengewebe ist in seinem Luftgehalt in hohem Grade vermindert. Umschriebene atelektatische Herde sind jedoch noch nicht vorhanden. Im ganzen ist eine gleichmäßige, sehr erhebliche Verminderung des Luftgehalts nachweisbar.

Nr. 6. (13. 9. 1910.) Obturationsdauer $1^1/_2$ Stunde.

3 Uhr nachm. Obturation.

4,29 Uhr nachm. Aufnahme, kein deutlicher Unterschied zwischen rechts und links.

4,30 Uhr nachm. Sektion:

Tötung durch Nackenschlag. Abklemmen der Trachea. Eröffnung der Pleurahöhle. Kein Pneumothorax.

Linke Lunge ist etwas weniger voluminös als die rechte, aber noch in allen Teilen lufthaltig.

Nach Abnahme der Trachealklemme retrahieren sich beide Lungen in geringem Grade, die linke jedoch weniger, da sich die Retraktion nur auf den Oberlappen beschränkt.

Der Gummistopfen sitzt nämlich im linken Unterbronchus. Nach seiner Entfernung fällt auch der Unterlappen noch deutlich zusammen. Er ist gleichmäßig lufthaltig, doch ist die Größe des Unterlappens gegenüber dem freigebliebenen Oberlappen schon etwas verringert.

Nr. 7. (22. 9. 1910.) Obturationsdauer $1^1/_2$ Stunde.

3,37 Uhr nahm. Obturation.

5,05 Uhr nachm. Röntgenaufnahme: deutliche Verdunkelung des rechten Lungenfeldes.

5,07 Uhr nachm. Sektion:



Carotisschnitt. Abklemmen der Trachea. Linke Lunge lufthaltig, gebläht, über doppelt so groß als die rechte. Die rechte Lunge ist atelektatisch. Bei der Palpation fühlt man kein Luftknirschen. Unter Wasser entweichen aus dem Querschnitt keine Luftblasen mehr. Doch hat die rechte Lunge noch nicht die ganz dunkelbraune Farbe und leberartigfeste Konsistenz, wie sie bei länger bestehender Atelektase regelmäßig beobachtet wird.

Nr. 8. (22. 9. 1910.) Obturationsdauer 2 Stunden.
3,20 Uhr nachm. Obturation.
5,30 Uhr nachm. Röntgenaufnahme: scheinbar völlige Verdunkelung des rechten Lungenfeldes.
5,31 Uhr nachm. Sektion:
Carotisschnitt. Nach Aufhören der Zuckungen Abklemmen der Trachea. Kein Pneumothorax. Linke Lunge lufthaltig, retrahiert sich nach Abnahme der Trachealklemme.

Die rechte Lunge ist partiell atelektatisch, die Randpartien sind noch lufthaltig. Ihr Volumen ist stark verringert. Nach Lösung des Gummistopfens, der sehr fest sitzt, retrahiert sich die rechte Lunge nicht weiter.

Nr. 9. (18. 11. 1910.) Obturationsdauer 2 Stunden.
3,40 Uhr nachm. Obturation.
5,40 Uhr nachm. Tötung durch Nackenstich. Nach Aufhören der Zukkungen Abklemmen der Trachea. Sektion unter Wasser. Kein Pneumothorax. Rechte Lunge gebläht.

Linke Lunge im Oberlappen lufthaltig. Der Gummistopfen sitzt im Unterlappenbronchus und läßt den Oberlappenbronchus frei. Der Unterlappen ist zur Hälfte atelektatisch. Der obere Teil zeigt feste Atelektase. Im unteren Teil, namentlich den Randpartien, finden sich noch keilförmige lufthaltige Herde.

Nr. 10. (17. 11. 1910.) Obturationsdauer 2 Stunden.
4,40 Uhr nachm. Obturation.
6,40 Uhr nachm. Tötung durch Nackenstich. Abklemmen der Trachea nach Aufhören der Atmung. Sektion unter Wasser, kein Pneumothorax. Rechte Lunge vikariierend gebläht. Linke Lunge vollkommen atelektatisch.

Nr. 11. (22. 9. 1910.) Obturationsdauer $2^1/_2$ Stunden.
3,30 Uhr nachm. Obturation.
6 Uhr nachm. Röntgenaufnahme: Vollkommene Verdunkelung des rechten Lungenfeldes, Herzverlagerung. Zwerchfellhochstand.
6 Uhr nachm. Sektion:
Carotisschnitt. Abklemmen der Trachea. Linke Lunge lufthaltig.

Rechte Lunge komplett atelektatisch, leberartig. Bei Aufblasen der atelektatischen Lunge füllt sich zunächst der Oberlappen mit Luft und nimmt eine hellrosa Farbe an, dann der Mittellappen, schließlich auch der Unterlappen.

Der Lufteintritt in die Lunge erfolgt in der Weise, daß zunächst kleine hirsekorn- bis linsengroße rosa gefärbte Stellen an der Lungenoberfläche sichtbar werden in recht unregelmäßiger Verteilung. Ihre Zahl vermehrt sich, sie fließen zusammen, bis schließlich zusammenhängende größere Lungenabschnitte lufthaltig sind. Isolierte Herde, Randpartien und Flächen zwischen den Lungenlappen bleiben noch atelektatisch braun. Bevor auch diese letzten Reste stärkerem Druck weichen, platzt die Lunge an einzelnen Stellen.

Nr. 12. (12. 7. 1910.) Obturationsdauer 4 Stunden.
7,30 Uhr früh Tracheotomie. Querschnitt der Haut und Trachea (die quere



Trachealincision erleichtert die Instrumenteinführung sehr). Die Entfernung der Tracheotomie bis zur Bifurkation mißt $4^1/_2$ cm.

Einführen eines Laminariastiftes, am Seidenfaden befestigt, der Stift ist mit einem Nadelstück, welches die Oberfläche ein wenig überragt, armiert. Beim Passieren der Bifurkation ein Hustenstoß, dann wird der Stift durch einen schnappenden Atemzug aspiriert und sitzt sofort so fest, daß leichter Zug am Haltefaden ihn nicht löst. Naht der Trachea mit 2 Seidenfäden.

Zeiten:

a) 8 Uhr früh Bronchusobturation.

b) 12 Uhr vorm. Röntgenaufnahme. Platte zeigt: Rechte Lunge atelektatisch. Das Herz ist ganz nach rechts verlagert. Die linke Lunge ist gebläht, das linke Zwerchfell steht tief.

c) 12,15 Uhr vorm. Stopfen wird herausgezogen. Er folgt sehr schwer, so daß die Trachea stark aus dem Thorax herausgerissen wird. Der Stift ist mindestens um das Doppelte gequollen und dicker als die Trachea selbst.

Das Tier stirbt 6 Minuten später unter Zeichen der Erstickung. Sektion: Doppelter Pneumothorax durch Zerreißung des Bronchus und Zerreißung des Mediastinum.

Rechter Unterlappen atelektatisch. Der Stopfen hat, dem Aussehen der Schleimhaut nach zu urteilen, im rechten Unterlappen des Bronchus gesessen. Der rechte Ober- und Mittellappen sind lufthaltig. Die linke Lunge ist lufthaltig.

Nr. 13. (15. 9. 1910.) Obturationsdauer 4 Stunden.

7,50 Uhr vorm. Obturation.

11,50 Uhr vorm. Röntgenaufnahme: Völlige Verdunkelung des rechten Lungenfeldes, Herzverlagerung, Zwerchfellhochstand.

11,50 Uhr vorm. Sektion:

Tötung durch Nackenschlag. Abklemmen der Trachea.

Linke Lunge ist hellrosa, deutlich gebläht.

Rechte Lunge ist völlig atelektatisch, leberartig braun und derb.

Nr. 14. (14. 7. 10.) Obturationszeit 6 Stunden.

Tracheotomie. Verstopfung mit Gummistopfen, der an Seidenfaden befestigt ist. Durch leichten Zug wird das Festsitzen des Stopfens kontrolliert.

Zeiten:

6,55 Uhr vorm. Obturation.

8,10 Uhr vorm. Röntgenaufnahme: Deutliche Schatten, Herzverlagerung.

9,25 Uhr Röntgenaufnahme: ganz dichter Schatten.

1,25 Uhr nachm. Röntgenaufnahme: Schatten nicht mehr dichter geworden.

Tod zwischen 1—2 Uhr nachts.

Sektion: Pleurahöhlen unter Wasser eröffnet, kein Pneumothorax.

Rechte Lunge normal lufthaltig.

Linke Lunge vollkommen atelektatisch, leberfarben und leberartig derb, nicht knirschend, auch unter dem Wasser läßt sich keine Luft aus dem Querschnitt herausdrücken.

Der Gummistopfen sitzt am Eingang des linken Hauptbronchus und ragt noch ein wenig in die Trachea hinein, ohne ihn zu verlegen. Er folgt auf leichten Zug. Hinter dem Stopfen kein Sekret.

Nr. 15. (15. 9. 10.) Obturationszeit $8^1/_2$ Stunden.

7,28 Uhr vorm. Obturation.

3,45 Uhr nachm. Aufnahme: Völlige Verdunkelung des linken Lungenfeldes.

3,45 Uhr nachm. Sektion.



Tötung durch Nackenschlag.
Abklemmen der Trachea.
Rechte Lunge hellrosa lufthaltig.
Linke Lunge vollständig atelektatisch.

Nr. 16. (25. 11. 1910.) Obturationszeit etwa 10 Stunden.
25. 11. um 7,40 Uhr nachm. Obturation.
26. 11 früh 8 Uhr tot aufgefunden, noch warm. Komplette Atelektase der rechten Lunge, kein Pneumothorax.

Nr. 17. (23. 7. 1910.) Obturationsdauer 12 Stunden.
12,50 Uhr nachm. Obturation.
Tod nach etwa 12 Stunden.
Sektion: Vollkommene Atelektase der linken Lunge.

Nr. 18. (23. 7. 1910.) Obturationsdauer 12 Stunden.
23. 7. 1910, 1,10 Uhr nachm. Obturation.
24. 7. 1910 etwa nach 12 Uhr tot gefunden.
Sektion: Atelektase der rechten Lunge.

Nr. 19. (14. 9. 1910.) Obturationsdauer 17 Stunden.
14. 9. 1910, 3,02 Uhr nachm. Obturation.
15. 9. 1910, 7,50 Uhr vorm. Aufnahme: Völlige Verdichtung des linken Lungenfeldes.
8 Uhr vorm. Sektion:
Tötung durch Nackenschlag.
Abklemmen der Trachea.
Rechte Lunge normal lufthaltig.
Sie retrahiert sich nach Abnahme der Trachealklemme.
Linke Lunge vollkommen atelektatisch, von leberartiger Farbe und Konsistenz.

Nr. 20. (27. 11. 1910.) Obturationszeit 24 Stunden.
27. 11. 1910 11,15 Uhr vorm. Obturation.
28. 11. 1910, 11 Uhr vorm. Tod (während der Röntgenaufnahme).
Feste Atelektase der rechten Lunge.

b) Beim Hund.

(Gleichzeitig ein Versuch über die Rückbildung der Lungenatelektase.)

Nr. 21. (2. 12. 1910.) Großer schottischer Schäferhund.

3,45 Uhr nachm. Operation: Morphium-Äthernarkose. Brauerscher Überdruckapparat. Thorakotomie links. Bei geblähter Lunge wird eine Klemme an den linken Hauptbronchus gelegt.

Naht der Thoraxwand.

4,45 Uhr nachm. Durchleuchtung: Linke Seite noch hell.

5,45 Uhr nachm. Durchleuchtung: Links tiefer Schatten.

6,45 Uhr nachm. Durchleuchtung: Schatten nicht mehr dichter geworden. Nur an der oberen Thoraxappertur sieht man auf aufrechter Körperhaltung Luftgehalt infolge eines geringfügigen Pneumothorax.

6,50 Uhr Röntgenaufnahme: zeigt das gleiche.

3. 12. 1910, 12 Uhr vorm. Röntgenaufnahme: Der Pneumothorax scheint etwas geringer geworden zu sein und der Lungenschatten ist infolgedessen noch etwas dunkler.

3,45 Uhr nachm. Thorakotomie: Linke Lunge vollkommen atelektatisch, liegt als brauner leberartiger Körper von Halbfaustgröße in der Tiefe des Thorax.



Druckdifferenz mit Brauerschem Überdruckapparat: Entfernung der Bronchusklemme. Bei 4 ccm Wasserdruck bleibt infolge der zu geringen Druckdifferenz Pneumothorax bestehen. Die linke Lunge liegt noch immer als leberartiger, braunrot gefärbter fester Körper komplett atelektatisch in der Tiefe des Thorax. Beobachtung etwa 1/4 Stunde. Während dieser Zeit bleibt das Aussehen der Lunge absolut unverändert.

Erhöhung der Druckdifferenz auf 8 ccm Wasserdruck. Nunmehr steigt die Oberfläche der linken Lunge bei der Exspiration bis an die Thoraxwand heran. Bei der inspiratorischen Thoraxerweiterung sinkt sie etwas zurück. Etwa 5 Minuten bleibt das Aussehen der Lunge auch jetzt noch unverändert. Dann beginnen hier und da isolierte, linsengroße hellrosa gefärbte Stellen aufzuschießen. Die Zahl derselben mehrt sich schnell. Sie konfluieren und nehmen schließlich größere zusammenhängende Flächen ein. Innerhalb von 2—3 Minuten ist, nachdem der Lufteintritt begonnen hat, die Lunge schon größtenteils lufterfüllt.

Sodann sistiert der schnelle Fortschritt der Lösung. Überall bleiben atelektatische Randsäume bestehen. Ferner trotzen die Flächen zwischen den Lungenlappen, wo Ober- und Mittellappen gegeneinander liegen, noch dem Lufteintritt. Nur ganz allmählich und unmerklich vollzieht sich eine weitere Luftfüllung der Lunge. Erst nach weiteren 15 Minuten etwa ist keine atelektatische Stelle mehr sichtbar.

Nr. 22. (29. 6. 1910.) Grauer Schäferhund.

Operation: Um 7 Uhr abends wird ein nicht ganz bleistiftdicker Laminariastift, der mit einer widerhakenartig umgebogenen Nadel armiert ist, bronchoskopisch in einen Unterbronchus der rechten Lungen, etwa in die Mitte der Verzweigung des Bronchialbaumes hineingeschoben.

Der Stopfen sitzt sofort absolut fest.

7,20 Uhr nachm. Aufnahme
11,30 Uhr nachm. Aufnahme } deutliche Schattenbildung nicht zu erkennen.

30. 6. 1910. Im Laufe des Tages: Schirmdurchleuchtung: kein Unterschied erkennbar.

1. 7. 1910, um 8 Uhr nachm. Tötung durch Morphium-Chloroform.

Sektion: Komplette Atelektase des Mittellappens der rechten Lunge. Ober- und Unterlappen sind so gebläht, daß sie den atelektatischen Lungenlappen völlig überlagern. Der Laminariastift steckt sehr stark gequollen im Mittellappenbronchus.

I. Entstehung der Atelektase.

Bei den Versuchen über den zeitlichen Eintritt der Atelektase, deren Ergebnisse in nebenstehender Tabelle Nr. I zusammengestellt sind, ergeben sich, kurz zusammengefaßt, folgende Resultate.

Bis zu einstündiger Dauer finden sich keine regelmäßigen Veränderungen an der verstopften Lunge, doch ist ihr Volumen in der Regel schon erheblich gegenüber der nicht verstopften Seite verringert, ohne daß jedoch umschriebene atelektatische Herde vorhanden sind.

Bei 1 1/2stündiger Dauer der Obturation findet sich in einem Falle nur eine Verringerung des Lungenvolumens im ganzen, in einem zweiten Fall ist jedoch schon eine weit fortgeschrittene, komplette Atelektase der Lunge eingetreten. In letzterem Falle sieht die Lunge braunrot aus, man fühlt bei der Palpation kein Luftknirschen mehr und aus ihrem Querschnitt entweichen unter Wasser keine Luft-



blasen. Sie hat jedoch noch nicht ganz die dunkelbraune Farbe und leberartige Konsistenz, wie sie bei länger bestehender Atelektase regelmäßig beobachtet wird.

Tabelle I.
Zeitlicher Eintritt der Lungenatelektase nach Bronchusverschluß (bei Kaninchen).

Versuchs-nummer	Zeitdauer des Versuchs	Zustand der Atelektase
1	30 Minuten	—
2	30 „	—
3	1 Stunde	—
4	1 „	—
5	1 „	beginnende Atelektase
6	1½ „	—
7	1½ „	fast komplette Atelektase
8	2 Stunden	„ „ „
9	2 „	„ „ „
10	2 „	komplette Atelektase
11	2½ „	„ „
12	4 „	„ „
13	4 „	„ „
14	6 „	„ „
15	8 „	„ „
16	10 „	„ „
17	12 „	„ „
18	12 „	„ „
19	17 „	„ „
20	24 „	„ „

Bei dem auf 2 Stunden Dauer ausgedehnten Versuch findet sich in 2 Fällen eine unvollständige, aber schon weit fortgeschrittene Atelektase. In einem dritten Fall ist dieselbe schon vollkommen fest und leberartig. Bei allen weiteren Versuchen von $2^1/_2$ Stunden Dauer an und weiter finde ich stets und ohne Ausnahme regelmäßig vollkommen leberartige Konsistenz der Lungen. Bei den länger bestehenden Versuchen (bis 24 Stunden Dauer und darüber, die sich unbeabsichtigt dadurch von selbst ergaben, daß ein Teil der Tiere, die zu Lösungszwecken längere Zeit atelektatisch bleiben sollten, starben) ist ein wahrnehmbarer Unterschied gegen die frühzeitig aufgetretene Atelektase von $2^1/_2$, 4 oder 5stündiger Dauer nicht wahrzunehmen[1]).

[1]) Die zufälligen unbeabsichtigten Sektionsbefunde bei noch länger bestehenden Atelektasen habe ich nicht unter die Versuchsprotokolle und auch nicht in die Tabelle aufgenommen.

Bei der Lokalisation der unvollständig in der Entwicklung begriffenen atelektatischen Zustände ist eine regelmäßige Lokalisation der anfänglich betroffenen Partien insofern festzustellen, als die Atelektase in der Regel in der Form keilförmiger Herde in den zentralen Teilen der Lunge beginnt, während die Randpartien zum Teil noch freibleiben, dagegen ist eine gewisse Gleichmäßigkeit in dem Befallensein der verschiedenen Lungenlappen nicht vorhanden.

Im Vergleich mit den von Lichtheim gewonnenen Resultaten ist hervorzuheben, daß der Zeitpunkt des Eintritts der kompletten Atelektase zwischen $2-2^1/_2$ Stunden liegt, ich beobachtete also in der Rege' noch einen etwas früheren Termin als Lichtheim bei der Bronchusligatur, da Lichtheim als frühestes Termin $2^1/_2$ Stunden annimmt, als Durchschnittszeit 3 und als spätesten Termin 4 Stunden.

Zur Beantwortung der Frage, ob sich die an den kleinen Kaninchen gewonnenen Ergebnisse auch auf größere Individuen, besonders den Menschen, übertragen lassen, dient der Versuch an einem großen Hunde (Nr. 21). Von vornherein ist es nicht unwahrscheinlich, daß die Verhältnisse bei den größeren Individuen im wesentlichen den der kleineren entsprechen, denn dem größeren zu resorbierenden Luftquantum entspricht auch eine größere Blutmenge, welche in derselben Zeit der Resorption dienen kann. Bei jenem Kontrollversuche an einem großen Hunde (Versuch Nr. 21) konnte ich im Röntgenbild und bei der Schirmdurchleuchtung nach 2 Stunden eine vollkommene Verdichtung des Lungenfeldes mit Herzverlagerung und Zwerchfellhochstand konstatieren. Nach einer weiteren Stunde hatte der Schatten nicht mehr an Dichtigkeit zugenommen und bei längerer Beobachtung änderte er sich in seiner Dichte nicht mehr. Die Sektion in vivo bestätigte das Resultat einer kompletten und leberartigen Lungenverdichtung ohne eine Spur von Luftgehalt. Ich glaube demnach, daß kein Bedenken dagegen vorliegt, die an den Tieren gewonnenen Resultate auch auf den Menschen zu übertragen. Man könnte gegebenenfalls also schon 2—3 Stunden nach der Aspiration eines obturierenden Fremdkörpers in die Lungen mit der Entwicklung einer kompletten Lungenatelektase als Frühsymptom rechnen. Die Aufhebung des Atmungsgeräusches wird selbstverständlich das erste sichere Symptom bei Bronchusobturation sein.

Der röntgenologische Nachweis der Atelektase und der Herzverlagerung dürfte unter Umständen eine wertvolle Unterstützung der Diagnose sein. Besonders aber bei Obturation nur eines Lungenlappens, z. B. wie im Fall Lieblein, könnte der Nachweis der Atelektase bei mit Röntgenstrahlen nicht sichtbaren Fremdkörpern unter Umständen als Frühsymptom Bedeutung gewinnen und den Sitz des Fremdkörpers aufdecken.

Die genaue Lokaldiagnose einer circumscripten Atelektase eines Lungenlappens zu stellen, ist mir im Tierversuch nicht gelungen (Hund, Versuch Nr. 22, rechter Mittellappen). Doch dürften beim Menschen die Verhältnisse nach Liebleins Beobachtung für die Röntgendurchleuchtung wegen des sagittal abgeflachten Baus seines Thorax viel günstiger liegen.

II. Die Rückbildung der Lungenatelektase nach Aufhebung des Bronchusverschlusses.

Wichtiger als die nur diagnostisch verwendbare Kenntnis des zeitlichen Eintrittes der Atelektase nach Bronchusverschluß ist die Kenntnis des Vorganges ihrer Rückbildung nach Beseitigung des Atmungshindernisses. Solange die atelektatische Lunge sich nicht an der Atmung zu beteiligen vermag, ist der Zustand der Kranken gleich gefährdet wie vor der Extraktion eines obturierenden Fremdkörpers und besonders gefährdet im Moment der Extraktion. Ein Abgleiten des gelockerten Fremdkörpers würde durch den Luftstrom zur Aspiration in die gesunde Lunge führen und Erstickung unvermeidlich sein, falls es nicht sofort gelingt, den Fremkörper erneut zu fassen und zu extrahieren. Wahrscheinlich ist eine Reihe von den in der Literatur bekanntgegebenen Unglücksfällen in dieser Weise zu erklären. Besonders charakteristisch ist ein von Hinberg[1]) mitgeteilter, in seiner Deutung etwas unklarer Fall, bei dem die physiologischen Verhältnisse jedoch die gleichen waren, wie bei einer kompletten Lungenatelektase, d. h. die eine Lunge war vollkommen von der Atmung ausgeschaltet.

Diese Gefahr der bronchoskopischen Fremdkörperextraktion hat Brünings[2]) entsprechend gewürdigt und durch Konstruktion eines Bronchusschützers der Fremdkörperaspiration in dem gebundenen Bronchus vorzubeugen gesucht.

Unter welchen Umständen man jedoch mit dieser Gefahr zu rechnen hat, ob dieselbe regelmäßig vorhanden ist, oder ob gelegentlich eine sofortige Anteilnahme der verschlossen gewesenen Lunge nach ihrer Befreiung möglich ist, ob die Dauer des atelektatischen Zustandes von Einfluß ist und nach welcher Zeit man mit einer gewissen Regelmäßigkeit mit seiner Beseitigung rechnen kann, darüber ist jedoch klinisch- und experimentell etwas Genaueres noch nicht bekannt.

Bei der zweiten Versuchsreihe über die Rückbildung der Atelektase nach Aufhebung des Bronchusverschlusses ist die Erzeugung der Atelektase mit der früher geschilderten und begründeten

[1]) Hinberg, Zwei Todesfälle bei der bronchoskopischen Fremdkörperextraktion. Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. Krankh. d. oberen Luftwege 68, S. 180.

[2]) Brünings, Diagnose und Behandlung der in den Luftwegen befindlichen Fremdkörper. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 20, S. 929.



Versuchstechnik ausgeführt worden. Der Eintritt der Atelektase wurde vor Beginn des Lösungsversuches, wie schon erwähnt, stets durch Röntgenaufnahmen und Durchleuchtung kontrolliert. Über den Zustand kompletter Atelektase gibt zwar, wie erwähnt, die Röntgendurchleuchtung stets einen unzweifelhaft sicheren Aufschluß, aber bei der Beobachtung des Lösungsrückganges ist das Röntgenverfahren als Schirmdurchleuchtung und besonders als Plattenaufnahmen keineswegs ausreichend. Speziell die Aufnahme von Plattenserien gestattete es nicht, selbst bei forcierter Entwicklung (worunter andererseits wieder die Qualität der Bilder leidet) den zuweilen schnell sich abspielenden Lösungsvorgang zu verfolgen. Die Schirmdurchleuchtung ist für eine schnelle oberflächliche Orientierung über die Zustandsänderung der Lunge brauchbar. Ein sicheres Urteil gestattet, wie schon erwähnt, nur die Sektion.

Da nun nichts darüber bekannt war, in welcher Zeit eine längere oder kürzere Zeit bestehende Atelektase nach Bronchusverschluß sich nach Beseitigung desselben zurückbildet, suchte ich mir zunächst durch Schirmdurchleuchtung wenigstens einen ungefähren Anhaltspunkt über die Zeit zu verschaffen. Die hiernach zu vermutende Zeit wurde sodann durch eine systematisch durchgeführte Serie von Sektionen in ganz bestimmten Zeitintervallen nach der Lösung des Bronchusverschlusses kontrolliert. Hierbei zeigt sich, um die einleitend schon erwähnte Beobachtung noch einmal hervorzuheben, daß das mittels der Schirmdurchleuchtung gewonnene Urteil einen ziemlich sicheren Schluß nur darüber zuläßt, wie lange noch eine vollständige Atelektase vorhanden ist.

Der früheste Lufteintritt, der erste Beginn der Lungenentfaltung verrät sich bei der Schirmdurchleuchtung durch leichte Aufhellung des Schattens, die meist zuerst an den Lungenrändern ziemlich deutlich sichtbar wird, und die nachfolgende Sektion bestätigt in der Regel die Vermutung beginnender Lösung ziemlich genau. Andererseits läßt sich bei der Schirmdurchleuchtung der weitere Fortschritt der Lungenentfaltung nicht mit gleicher Sicherheit beurteilen, kleinste noch fortbestehende atelektatische Herde verschwinden unter den mit Luft gefüllten Teilen vollkommen und man macht auf Grund der Schirmdurchleuchtung (resp. der Plattenaufnahmen) anfangs fast regelmäßig die Sektion zu früh, wenn man eine völlige Entfaltung der Lunge abzuwarten beabsichtigt hat. Man findet dann stets noch größere oder kleinere atelektatische Herde im Lungengewebe. Erst bei länger hinausgeschobenem Sektionstermin gelang es mir endlich, die Zeiten zu treffen, wo die Lunge völlig entfaltet war.

Ich begann die Versuche über die Rückbildung der Lungenatelektase nach Lösung des Bronchusverschlusses zunächst mit unmittelbar während des Herausziehens des Stopfens einsetzender Schirmdurchleuch-

tung. Hätte es doch sein können, daß wie bei der Lösung der fötalen Atelektase der Neugeborenen der erste Atemzug, der erste Schrei die Lunge der Atmung vollständig erschließt. Es zeigte sich bald, daß dieser Vorgang tatsächlich wenigstens zum Teil bei kurzdauernder Atelektase zutrifft, bei längerem Bestand derselben jedoch nicht beobachtet wird. Ferner verrieten schon die ersten Versuche, daß die Rückbildungszeit der Atelektase keineswegs eine solche Regelmäßigkeit hat, wie die Zeit ihrer Entstehung; und wie es sich allerdings wohl von vornherein vermuten ließ, sind die Rückbildungszeiten um so größer, je länger die Atelektase vorher bestanden hat. Ich habe deshalb nach einigen orientierenden Vorversuchen drei getrennte Versuchsserien angestellt und zwar:

1. die Lösung bei kurzdauernder Atelektase von wenigen Stunden bis zu der Dauer eines halben Tages;
2. die Lösung einer 24 Stunden bestehenden Atelektase;
3. die Lösung 3tägiger Atelektasen.

Auf längere Zeit habe ich diese Lösungsversuche nicht ausgedehnt, da sich schon bei dreitägigen Versuchen in der Regel eitriges Sekret in dem verschlossenen Bronchialbaum vorfindet und bei weiterem Bestehen entzündliche Komplikationen unvermeidlich gewesen wären. Es kam mir nur darauf an, die einfache, nicht entzündliche, rein mechanisch entstandene Atelektase auf ihren Lösungsvorgang hin zu verfolgen. Bei dreitägiger Dauer einer Bronchialverstopfung konnte ich mich bei den Kaninchenversuchen davon überzeugen, daß nach der Entfaltung der Lunge dieselbe stets noch ein vollkommen normales Aussehen wiedergewann und entzündliche Erscheinungen im Lungengewebe, wenigstens makroskopisch, nicht zu erkennen waren.

2. Versuchsreihe über den Vorgang der Rückbildung der Atelektase nach Beseitigung des Bronchusverschlusses.

a) Dauer der Atelektase 4 Stunden bis 1/2 Tag.

Nr. 23. (14. 7. 1910.) Obturationszeit 7 Stunden.
Tracheotomie. Gummistopfen.
7,35 Uhr vorm. Obturation.
8,05 Uhr vorm. Röntgenaufnahme: kein Unterschied.
9,05 Uhr vorm. Röntgenaufnahme: Schatten deutlich.
10,05 Uhr vorm. Röntgenaufnahme: tiefer Schatten.
1,05 nachm. Röntgenaufnahme: Schatten hat sich nicht mehr geändert.
2,45 Uhr nachm. Röntgenaufnahme: Schatten hat sich nicht mehr geändert.
2,45 Uhr nachm. Lösung.
Nach 10 Sekunden Aufnahme: Aufhellung beginnt.
Nach 3 Minuten 30 Sekunden Aufnahme: stärkere Aufhellung.
Nach 10 Minuten Aufnahme: Lunge hell.
Nach 20 Minuten Aufnahme: rechts und links kein Unterschied.



Nr. 24. (9. 2. 1911.) Obturation 13 Stunden. Lösung Sektion nach 15 Minuten.
9. 2. 1911, 9 Uhr nachm. Obturation.
10. 2. 1911, 10 Uhr vorm. Aufnahme: rechts Schatten.
10,20 Uhr vorm. Lösung.
10,25 Uhr vorm. Durchleuchtung: tiefer Schatten.
10,30 Uhr vorm. Durchleuchtung: tiefer Schatten.
10,35 Uhr vorm. Durchleuchtung: anscheinend aufgehellt.
10,35 Uhr vorm. Tötung.

Sektion: Beide Lungen vor und nach der Retraktion fast gleich groß. Rechts auf der Oberfläche überall lufthaltig. In den zentralen Teilen finden sich noch zusammenhängende Herde.

Nr. 25. (14. 7. 1910.) Obturation 13 Stunden. Lösung Sektion nach 30 Minuten.
7,15 Uhr vorm. Obturation mit Gummistopfen.
9,15 Uhr vorm. Röntgenaufnahme:
8,15 Uhr nachm. Röntgenaufnahme: } Atelektase links vollständig.
1,15 Uhr nachm. Röntgenaufnahme:
Lösung:
8,16 Uhr nachm. Lösung.
8,16 Uhr nachm. Aufnahme (nach 3 Sekunden).
8,17 Uhr nachm. Aufnahme (nach 60 Sekunden)
8,21 Uhr nachm. Aufnahme (nach 5 Minuten) } langsame Aufhellung,
8,26 Uhr nachm. Aufnahme (nach 10 Minuten) } zuletzt vollständig.
8,36 Uhr nachm. Aufnahme (nach 20 Minuten)
8,46 Uhr nachm. Sektion (nach 30 Minuten).
Trachea wird abgeklemmt. Eröffnung der Pleurahöhlen. Kein Pneumothorax.
Rechte Lunge normal lufthaltig.

Linke Lunge etwa um die Hälfte weniger voluminär, enthält jedoch deutlich Luft, wenn auch weniger als rechts, ist im ganzen hellrosa und zeigt keine Stellen mehr, wo vollständige Atelektase vorhanden ist.

Retraktion der linken Lunge ist nach Abnahme der Trachealklemme stärker als die der rechten. Sie nimmt jetzt im Unterlappen atelektaseähnliche Beschaffenheit an.

Nr. 26. (28. 9. 1910.) Obturation $4^1/_2$ Stunden. Lösung Sektion nach 45 Minuten.
8 Uhr vorm. Verschluß.
12,30 Uhr vorm. Lösung.
1,10 Uhr nachm. Röntgendurchleuchtung: noch deutlicher Schatten.
1,15 Uhr nachm. Sektion.

Carotisschnitt, Abklemmen der Trachea. Die linke Lunge ist hellrosa lufthaltig. Die rechte Lunge ist im Bereich des Ober- und Mittellappens lufthaltig, rosa gefärbt. Im rechten Unterlappen befindet sich jedoch ein zentraler, keilförmiger, völlig atelektatischer Herd, welcher etwa drei Viertel des Unterlappens einnimmt. Das übrige Lungengewebe des Unterlappens ist schon lufthaltig.

Nr. 27. (18. 9. 1910.) Obturation 9 Stunden. Lösung Sektion nach 45 Minuten.
9,12 Uhr vorm. Obturation.
6,20 Uhr nachm. Aufnahme: Atelektase.
6,20 Uhr nachm. Lösung.
7,05 nachm. Sektion.
Tötung durch Nackenschlag.
Beide Lungen lufthaltig.

Nr. 28. (5. 2. 1911.) Obturation 8 Stunden. Lösung Sektion nach 1 Stunde.

10 Uhr vorm. Obturation.

6,30 Uhr nachm. Durchleuchtung und Aufnahme: Dichte Atelektase rechts oben.

6,45 Uhr nachm. Lösung.

7,10 Uhr nachm. Durchleuchtung: beide Seiten gleich hell.

7,45 Uhr nachm. Sektion.

Rechte Lunge lufthaltig vor und nach der Retraktion in der Größe gleich der linken. An den Lungenrändern und an der Spitze des Unterlappens finden sich noch kleinste atelektatische Stellen. Der Lösungsprozeß ist also so gut wie vollendet.

Nr. 29. (18. 9. 1910.) Obturation $8^1/_2$ Stunden. Lösung Sektion nach 1 Stunde.

9,30 Uhr vorm. Obturation.

6,10 Uhr nachm. Aufnahme: Atelektase.

6,10 Uhr nachm. Lösung.

7,10 Uhr nachm. Aufnahme: Lungenfeld aufgehellt.

7,12 Uhr nachm. Sektion.

Carotisschnitt. Abklemmen der Trachea. Eröffnung der Pleurahöhlen. Kein Pneumothorax. Beide Lungen gleich groß, gleichmäßig hellrosa und lufthaltig.

Nach Abnahme der Trachealklemme retrahieren sich beide Lungen in gleicher Weise.

b) Dauer der Atelektase zirka 1 Tag.

Nr. 30. (5. 3. 1911.) Obturation: 32 Stunden.

5. 3. 1911, 11,00 Uhr vorm. Obturation.

6. 3. 1911, 7,00 Uhr nachm. Aufnahme: Atelektase.

8,40 Uhr nachm. Lösung:

8,41 Uhr nachm. Durchleuchtung: Lunge ist aufgehellt.

8,42 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.

8,45 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.

Nr. 31. (17. 2. 1911.) Obturation: 34 Stunden. Lösung: Sektion nach 2 Minuten.

8,30 Uhr vorm. Obturation.

4,00 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

6,25 Uhr nachm. Aufnahme: dasselbe.

6,40 nachm. Lösung:

6,41 Uhr nachm. Durchleuchtung: Aufhellung.

6,42 Uhr nachm. Sektion: In der atelektatisch gewesenen Lunge finden sich als Zeichen des früheren Zustandes nur noch vereinzelte atelektatische Herde im Unterlappen. Im übrigen ist die Lunge vollkommen lufthaltig.

Nr. 32. (5. 4. 1911.) Obturation: 24 Stunden. Lösung: Sektion nach $2^1/_2$ Minuten.

5. 4. 1911, 12,00 Uhr vorm. Obturation.

6. 4. 1911, 12,00 Uhr vorm. Durchleuchtung und Aufnahme. Atelektase links.

12,10 Uhr vorm. Lösung:

$12{,}10^1/_2$ Uhr vorm. Durchleuchtung: dunkel.

12,11 Uhr vorm. Durchleuchtung: dunkel.

$12{,}11^1/_2$ Uhr vorm. Durchleuchtung: dunkel.

12.12 Uhr vorm. Durchleuchtung: Aufhellung beginnt.



12,12½ Uhr vorm. Sektion: Der linke Oberlappen ist in den zentralen Partien noch atelektatisch. Schmale Randpartien sind schon lufthaltig. Der Unterlappen ist bis auf zentral gelegen, keilförmige atelektatische Stellen schon größtenteils lufthaltig.

Nr. 33. (5. 4. 1911.) Obturation: 24 Stunden. Lösung: Sektion nach 5 Minuten.

5. 4. 1911, 12,00 Uhr vorm. Obturation.

6. 4. 1911, 12,00 vorm. Durchleuchtung und Aufnahme: Atelektase rechts.

12,25 Uhr vorm. Lösung:

12,26 Uhr vorm. Durchleuchtung: rechts Schatten.

12,27 Uhr vorm. Durchleuchtung: noch dichter Schatten.

12,28 Uhr vorm. Durchleuchtung: deutliche Aufhellung.

12,29 Uhr vorm. Durchleuchtung: kaum noch ein Unterschied rechts und links erkennbar, rechts oben scheint noch Verdichtung enthalten zu sein.

12,30 Uhr vorm. Sektion: Der rechte Oberlappen ist bis auf schmale lufthaltige Randsäume noch atelektatisch. Der Mittel- und Unterlappen sind bis auf einzelne zusammenhängende atelektatische Stellen, welche hauptsächlich zwischen den Berührungszeichen der Lungenlappen liegen, größtenteils lufthaltig.

Nr. 34. (6. 4. 1911.) Obturation: 24 Stunden. Lösung: Sektion nach 5 Minuten.

6. 4. 1911, 12,00 Uhr vorm. Obturation.

7. 4. 1911, 12,00 Uhr vorm. Durchleuchtung: Atelektase rechts.

12,40 Uhr vorm. Lösung:

12,41 Uhr vorm. Durchleuchtung: rechts unten beginnt Aufhellung.

12,42 Uhr vorm. Durchleuchtung: rechts unten deutliche Aufhellung.

12,43 Uhr vorm. Durchleuchtung: rechts und links kaum ein Unterschied.

12,45 Uhr vorm. Sektion: In der rechten Lunge nur noch kleine keilförmige atelektatische Stellen, sonst voller Luftgehalt.

Nr. 35. (29. 9. 1910.) Obturation: 23 Stunden. Lösung: 7 Minuten.

29. 9. 1910, 10,35 Uhr vorm. Obturation.

30. 9. 1910. 9,40 Uhr vorm. Aufnahme: Atelektase.

9,40 Uhr vorm. Lösung:

9,45 Uhr vorm. Aufnahme: noch dichter Schatten.

9,47 Uhr vorm. Sektion: Atelektase noch fest und leberartig, keine Spur von Luftgehalt.

Nr. 36. (5. 3. 1911.) Obturation 32 Stunden. Lösung: Sektion nach 10 Minuten.

11,30 Uhr vorm. Obturation.

7 Uhr nachm. Aufnahme: Atelektase.

8,50 Uhr nachm. Lösung: Während des Herausziehens des Stopfens wird das Tier vor den Durchleuchtungsschirm gehalten. Der Schatten ändert sich nicht.

8,51 Uhr nachm. keine Änderung des Schattens.

8,52 Uhr nachm. dasselbe.

8,54 Uhr nachm. deutliche Aufhellung.

8,57 Uhr nachm. anscheinend ganz aufgehellt.

8,60 Uhr nachm. Sektion: Die atelektatisch gewesene Lunge ist bis auf kleinste zentral am Hilus gelegene atelektatische Herde vollkommen lufthaltig.

Nr. 37. (17. 2. 1911.) Obturationszeit 24 Stunden. Lösung: Sektion nach 15 Minuten.



8 Uhr vorm. Obturation.
6 Uhr nachm. Aufnahme: dichter Schatten rechts.
6,05 Uhr nachm. Lösung:
6,10 Uhr nachm. Durchleuchtung: anscheinend aufgehellt.
6,15 Uhr nachm. Sektion: Die rechte Lunge ist im Bereich des Ober- und Mittellappens fast völlig entfaltet bis auf einige kleine disseminierte atelektatische Herde. Der Unterlappen ist noch weitgehend atelektatisch, doch nicht mehr zusammenhängend, er ist im ganzen überall ein wenig lufthaltig. Die lufthaltigen Stellen zeichnen sich auf der Oberfläche als kleinste hellrosa Pünktchen ab.

Nr. 38. (23. 7. 1910.) Obturation 27 Stunden. Lösung: Sektion nach 30 Minuten.
1 Uhr nachm. Obturation.
4,15 Uhr nachm. Röntgenaufnahme. Atelektase.
4,21 Uhr nachm. Lösung:
4,30 Uhr nachm. Sektion: Tötung durch Carotisdurchschneidung. Abklemmen der Trachea nach Eintritt des Todes. Die Farbe beider Lungen ist gleich. Die rechte Lunge ist jedoch um die Hälfte kleiner als die linke. Auf dem Querschnitt ist Farbe und Luftgehalt links fast gleich wie rechts.

Nr. 39. (5. 7. 1910.) Obturation 24 Stunden. Lösung: Sektion nach 30 Minuten.
6 Uhr nachm. Obturation.
6 Uhr nachm. Durchleuchtung: rechtes Lungenfeld dunkel.
6 Uhr nachm. Lösung:
6,15 Uhr nachm. deutliche Aufhellung der rechten Seite.
6,20 Uhr nachm. zwischen rechter und linker kaum ein Unterschied.
6,30 Uhr nachm. dasselbe.
6,30 Uhr nachm. Sektion: Die rechte Lunge ist um die Hälfte kleiner als die linke. Der rechte Unterlappen ist schon in allen Teilen hellrosa, lufthaltig. Der Mittel- und Oberlappen enthalten noch keilförmige atelektatische Herde, welche etwa die Hälfte ihres Volumens einnehmen.

Nr. 40. (9. 2. 1910.) Obturation 24 Stunden. Lösung: Sektion nach 30 Minuten.
9 Uhr nachm. Obturation.
10 Uhr vorm. Durchleuehtung: dichter Schatten.
6,30 Uhr nachm. Aufnahme: dichter Schatten rechts.
8,25 Uhr nachm. Lösung:
8,30 Uhr nachm. Durchleuchtung: Schatten noch vorhanden.
8,35 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.
8,40 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.
8,43 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.
8,55 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe, anscheinend beginnt Aufhellung einzutreten.
Sektion: Der Oberlappen der rechten Lunge ist größtenteils lufthaltig, nur am Hilus sind noch zentrale atelektatische Stellen vorhanden. Der Mittellappen ist noch ganz fest atelektatisch. Der Unterlappen ist nur in den Randpartien lufthaltig, über die Hälfte des Unterlappens ist noch fest atelektatisch.

Nr. 41. (22. 2. 1910.) Obturation 24 Stunden. Lösung Sektion nach 30 Minuten.
6 Uhr nachm. Obturation.
6,15 Uhr nachm. Aufnahme: Atelektase rechts.
6,17 Uhr nachm. Lösung:



6,17$^{1}/_{2}$ Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.
6,19 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.
6,22 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.
6,24 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.
6,27 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.
6,32 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.
6,37 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.
6,42 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.

6,47 Uhr nachm. Durchleuchtung: noch dichter Schatten, das Herz noch verlagert, das Zwerchfell hochgezogen, aber dicht über dem Zwerchfell scheint Aufhellung zu beginnen.

6,47 Uhr nachm. Sektion: Linke Lunge gebläht. Rechte Lunge noch ganz kollabiert. Ober- und Mittellappen sind fast atelektatisch, im Unterlappen sind die ersten Anfänge des Lufteintritts nachweisbar.

Nr. 42. (23. 7. 1910.) Obturation 27 Stunden. Lösung Sektion nach 30 Minuten.
1 Uhr nachm. Obturation.
4,15 Uhr nachm. Röntgenaufnahme: Atelektase.
4,21 Uhr nachm. Lösung:

4,30 Uhr nachm. Sektion: Tötung durch Carotisschnitt. Abklemmen der Trachea nach Eintritt des Todes. Die Farbe beider Lungen ist gleich. Die rechte Lunge ist jedoch um die Hälfte kleiner als die linke. Auf dem Querschnitt ist Farbe und Luftgehalt links gleich rechts.

Nr. 43. (17. 11. 1910.) Obturation: 24 Stunden. Lösung: Sektion nach 1 Stunde.

17. 11. 1910, 4,50 nachm., Obturation: Tier kurzatmig, nach etwa 2 Stunden deutliche Scoliosenhaltung.

18. 11. 2,55 nachm., Lösung: Das Tier bleibt sehr kurzatmig. Nach etwa $^{3}/_{4}$ Stunden bessert sich die Atmung.

3,55 Uhr nachm. Tötung durch Nackenstich. Nach Aufhören der Zuckungen Abklemmen der Trachea. Sektion unter Wasser kein Pneumothorax. Rechte Lunge vikariierend gebläht. Linke Lunge hat vor Abnahme der Trachealklemme etwa die halbe Größe der rechten Lunge. Die Farbe der linken Lunge ist im ganzen noch etwas dunkler als die der rechten. Der Unterlappen ist lufthaltig. Der Oberlappen ist noch größtenteils atelektatisch mit kleinen unregelmäßig zerstreuten lufthaltigen Stellen durchsetzt.

Nach Abnahme der Klemme retrahiert sich die geblähte rechte Lunge und auch der lufthaltige Teil der linken Lunge, so daß jetzt das Volumen der linken Lunge gegenüber rechts nur noch etwa um $^{1}/_{3}$ verringert ist.

Nr. 44. (27. 11. 1910.) Obturation: 24 Stunden. Lösung: Sektion nach 1$^{1}/_{4}$ Stunden.
27. 11. 1910, 11 Uhr vorm., Obturation.
28. 11. Vor Röntgenaufnahme: rechts dichter Schatten.
28. 11. 1910, 11,15 Uhr vorm. Lösung:

12,30 Uhr vorm. Sektion: Linke Lunge lufthaltig, ohne Besonderheit. Rechte Lunge ist im ganzen lufthaltig. Ihr Volumen ist gegenüber links noch etwas verringert, die Farbe etwas dunkler. Am rechten Oberlappen sind noch schmale Randsäume atelektatisch.

Nach Abnahme der Trachealklemme retrahieren sich beide Lungen auf etwa die gleiche Größe.

Nr. 45. (29. 11. 1911.) Obturation: 24 Stunden. Lösung: Sektion nach 1$^{1}/_{2}$ Stunden.
29. 11., 9,55 Uhr vorm. Obturation.



30. 11., 4,55 Uhr nachm. Lösung.

5 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten links, Herz verlagert.

5,35 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.

5,45 Uhr nachm. Durchleuchtung: im Bereich des Unterlappen beginnt Aufhellung.

5,55 Uhr nachm. Durchleuchtung: nach einigen heftigen zuckenden Bewegungen atmet die linke Brustseite deutlich mit.

6 Uhr nachm. Durchleuchtung: im Röntgenschirm erscheint die linke Lunge lufthaltig.

6,5 Uhr nachm. Sektion: Nach Abklemmen der Trachea Eröffnung der Pleurahöhlen. Kein Pneumothorax. Rechte Lunge gebläht. Linke Lunge hellrosa gefärbt, lufthaltig, im Volumen jedoch noch um $^1/_3$ kleiner als die rechte. In den zentralen Teilen des Oberlappens befinden sich noch atelektatische Herde.

Nr. 46. (9. 2. 1911.) Obturation: 24 Stunden. Lösung: Sektion nach 2 Stunden.

9. 2., 9 Uhr nachm. Obturation.

10. 2., 10 Uhr vorm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

10. 2., 6,30 Uhr nachm. Aufnahme: dasselbe.

10. 2., 6,30 Uhr nachm. Lösung:

9,05 Uhr nachm. Durchleuchtung: Schatten nicht mehr sichtbar.

10,35 Uhr nachm. Sektion: Beide Lungen sind vollkommen gleich. Es ist nicht mehr zu erkennen, welche die atelektatische gewesen ist.

c) Dauer der Atelektase 3 Tage.

Nr. 47. (5. 2. 1911.) Obturation: 3 Tage.

5. 22. 1911, 10 Uhr vorm. Obturation.

6. 2. 1911, 10 Uhr vorm. Aufnahme: dichte Atelektase rechts.

8. 2., 4 Uhr nachm. Lösung:

4 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

4,05 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.

4,15 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.

4,30 Uhr nachm. Durchleuchtung: deutliche Aufhellung.

5 Uhr nachm. Durchleuchtung: rechts und links kein Unterschied.

6 Uhr nachm. Durchleuchtung: dasselbe.

Nr. 48. (6. 4. 1911.) Obturation: 3 Tage. Lösung: Sektion nach 50 Min.

6. 4., 6 Uhr nachm. Obturation.

9. 4., 7 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten links.

7,10 Uhr nachm. Lösung:

7,11 Uhr nachm Durchleuchtung: dichter Schatten.

7,12 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

7,13 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

7,14 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

7,15 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

7,20 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

7,25 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

7,30 Uhr nachm. Durchleuchtung: dichter Schatten.

7,32 Uhr nachm. Durchleuchtung: noch dichter Schatten (heftige Bewegungen).

7,35 Uhr nachm. Durchleuchtung: dunkel.

7,40 Uhr nachm. Durchleuchtung: dunkel.

7,45 Uhr nachm. Durchleuchtung: dunkel. Röntgen-Aufnahme: Atelektase.



7,55 Uhr nachm. Durchleuchtung: dunkel, heftige Bewegungen.

7,57 Uhr nachm. Durchleuchtung: heftige Bewegungen, dunkel.

7,60 Uhr nachm. Durchleuchtung: mehrfaches Husten. Bei der Durchleuchtung scheint an der unteren Lungengrenze eine helle Schicht aufzutauchen.

7,60 Uhr nachm. Sektion: Rechte Lunge gebläht. Linke Lunge: im ganzen noch fest, atelektatisch, leberartig derb und braunrot. Im Oberlappen einige hirsekorngroße, lufthaltige, hellrosa gefärbte Stellen. Am Rand des Unterlappens ein lufthaltiger Saum und einzelne linsengroße, lufthaltige Herde.

Nr. 49. (17. 9. 1910.) Obturation: 54 Stunden. Lösung: Sektion nach 1 Stunde.

17. 9., 9 Uhr vorm. Obturation.

19. 9., 3,10 Uhr nachm. Aufnahme: dichter Schatten rechts.

3,10 Uhr nachm. Lösung:

Darnach: 3,25 Uhr nachm. Aufnahme: beginnende Aufhellung im Unterlappen.

3,35 Uhr nachm. Aufnahme: noch Schatten im Oberlappen.

3,45 Uhr nachm. Aufnahme: noch Schatten im Oberlappen.

4,05 Uhr nachm. Aufnahme: rechtes Lungenfeld fast aufgehellt.

4. 10. nachm. Sektion: Tötung durch Carotisschnitt. Abklemmen der Trachea. Eröffnung der Pleurahöhlen, kein Pneumothorax.

Beide Lungen sind etwa gleich voluminös, gleich gefärbt, hellrosa und lufthaltig. Die rechte Lunge zeigt im Ober- und Mittellappen noch einige bräunliche Flecke. Im rechten Pleuraraum befindet sich etwas klares Transsudat, welches wohl den bis zuletzt bleibenden leichten Schatten hervorgerufen hat.

Nr. 50. (25. 11. 1910.) Obturation: 3 Tage. Lösung: Sektion nach $1^1/_2$ Stunden.

25. 11., 7,05 Uhr nachm. Obturation.

28. 11. Röntgenaufnahme: dichter Schatten auf der rechten Seite.

28. 11., 4,15 Uhr nachm. Lösung:

5,40 Uhr nachm. Schirmdurchleuchtung zeigt völlig Aufhellung der rechten Seite.

5,45 Uhr nachm. Sektion: Abklemmen der Trachea. Linke Lunge lufthaltig, ohne Besonderheiten. Rechte Lunge ist etwa um die Hälfte kleiner als die linke und im ganzen etwas dunkler gefärbt, aber in allen Teilen gleichmäßig lufthaltig.

Nr. 51. (25. 11. 10.) Schwarzes Kaninchen. Obturation: 3 Tage. Lösung: Sektion nach 2 Stunden.

25. 11., 6,50 Uhr nachm. Obturation.

28. 11. Röntgenaufnahme: völlige Verdunkelung der rechten Seite.

28. 11., 4,10 Uhr nachm. Lösung:

5,40 Uhr nachm. Schirmdurchleuchtung: noch deutlicher Schatten.

6 Uhr nachm. Schirmdurchleuchtung: noch dichter Schatten.

6,05 Uhr nachm. Röntgenaufnahme.

6,10 Uhr nachm. Sektion: Linke Lunge gebläht. Rechte Lunge: vollkommen atelektatisch bis auf einen etwa 2 mm breiten Randstreifen am Rand des Unterlappens.

Nr. 52. (3. 12. 1910.) Großes schwarzes Kaninchen. Obturation: 3 Tage. Lösung: Sektion nach 4 Stunden.

3. 12., 12 Uhr vorm. Obturation.

4. 12., 12 Uhr vorm. Durchleuchtung: dichter Schatten links.

5. 12., 12 Uhr vorm. Durchleuchtung: dasselbe.



6. 12., 5,45 Uhr nachm. Lösung:

5,45 Uhr nachm. Durchleuchtung: Schatten dicht.

6,10 Uhr nachm. Durchleuchtung: Schatten dicht.

6,30 Uhr nachm. Durchleuchtung: Schatten dicht.

6,50 Uhr nachm. Durchleuchtung: Schatten dicht.

7,15 Uhr nachm. Durchleuchtung: Schatten dicht.

7,45 Uhr nachm. Durchleuchtung: Schatten dicht.

8,30 Uhr nachm. Durchleuchtung: deutliche Aufhellung ist erkennbar, doch besteht noch ein Unterschied zwischen beiden Brustseiten und das Herz ist noch verlagert.

9 Uhr nachm. Durchleuchtung: Herzlagerung ist ausgeglichen. Ein Unterschied zwischen rechts und links kaum noch wahrzunehmen.

9,15 Uhr nachm. Durchleuchtung: beide Brustseiten erscheinen fast gleich hell.

9,45 Uhr nachm. Sektion: Rechte Lunge gebläht, die linke noch um etwa $^1/_3$ kleiner als die rechte, aber in allen Teilen gleichmäßig lufthaltig. Es sind keine Reste der Atelektase mehr vorhanden. Nach Abnahme der Klemme von der Trachea retrahieren sich beide Lungen auf die gleiche Größe.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Das Ergebnis der zweiten Versuchsreihe über den Vorgang d. Lösung der Lungenatelektase nach Beseitigung des Bronchusverschlusses ist demnach folgendes:

1. Die Lösungszeit der Atelektase von halbtägiger Dauer.

Bei der Lösung einer Bronchusverstopfung von kurzer Dauer (ca. 12 Stunden) zeigte die Röntgenschirmbeobachtung in der Mehrzahl der Fälle sofortigen Eintritt der Luft in die Lunge. Einmal konnte ich jedoch vor dem Röntgenschirm zweifellos beobachten, daß sich bis 10 Minuten nach der Entfernung des Stopfens die Verdichtung des Lungenfeldes ganz unverändert erhielt (Versuch Nr. 24). Im Versuch 26 war bis 40 Minuten nach der Lösung noch ein dichter Schatten erkennbar.

Die nach kurzen Zeitintervallen vorgenommenen Sektionen ergaben meist den Befund einer weitgehenden, aber noch nicht vollständigen Entfaltung der Lunge. Je nach der Zeit finden sich größere, zusammenhängende, meist keilförmig angeordnete atelektatische Herde oder kleinere disseminierte Stellen an allen Teilen der Lunge noch vor, resp. ist noch ein ganzer Lungenlappen atelektatisch, während andere Teile bereits vollkommen entfaltet sind. Nach einer Beobachtungszeit von 45 Minuten finden sich stets nur noch geringe Reste der früheren Atelektase vor, und nach einem Zeitintervall von einer Stunde finden wir ausnahmslos völlige Entfaltung der Lunge, während ihr Gesamtvolumen auch jetzt noch zuweilen gegenüber der anderen Seite vor der Retraktion etwas verringert ist.





Tabelle II. Rückbildung der Lungenatelektase bei $^1/_2$tägigem Bestand nach Lösung des Bronchusverschlusses.

Versuchsnummer	Zeit des atelektatischen Zustandes	Rückbildungszeit	Zustand der Lunge
23	7 Stunden	Beginn der Lösung nach einigen Sekunden	Rückbildung nach 10 Minuten scheinbar (Röntgenschirm) vollendet
24	13 „	15 Minuten	inkomplette Rückbildung
25	13 „	30 „	fast komplette Rückbildung
26	$4^1/_2$ „	45 „	inkomplette Rückbildung
27	9 „	45 „	komplette Rückbildung
28	8 „	60 „	„ „
29	$8^1/_2$ „	60 „	„ „

Kurz zusammengefaßt (s. Tabelle II) ist also das Versuchsergebnis folgendes: Bei der Beseitigung eines Bronchusverschlusses von kurzer Dauer (bis zu $^1/_2$ Tage) tritt die Entfaltung der Lunge in der Regel bei dem ersten Atemzuge in großem Umfange ein. Ausnahmsweise kann jedoch der Lufteintritt kürzere Zeit, 10—40 Minuten, vollkommen sistieren, um aber dann, wie in den anderen Fällen, schnell einer weitgehenden Lungenentfaltung zu weichen. Die Beseitigung der letzten Reste erfordert jedoch auch bei diesen kurzdauernden Atelektasen eine längere Zeit, nach einstündiger Dauer kann man jedoch regelmäßig mit vollkommener Erschließung der Lunge für die Respiration rechnen.

2. Die Rückbildung einer eintägigen Atelektase.

Noch größere Unterschiede ergeben die Sektionsbefunde bei den Lösungsversuchen 24stündiger Lungenatelektase (Tab. III). Auch hier sah ich vor dem Röntgenschirm gelegentlich unmittelbar nach der Lösung schnelle Aufhellung des Lungenfeldes eintreten (Versuch Nr. 30). Schon nach einer Minute kann dieselbe scheinbar vollkommen sein und nach $2-2^1/_2$ Minuten vorgenommene Sektionen (Versuch 31, 32) zeigen und, daß in diesen Fällen die Lunge bis auf einige keilförmige, zentralgelegene umschriebene Stellen, oder sogar nur bis auf kleinste atelektatische Herde vollkommen lufthaltig ist. In anderen Fällen jedoch bleibt längere Zeit ein dunkler Schatten nach Lösung des Stopfen bestehen, welcher sehr langsam einer Aufhellung weicht. Die längste beobachtete Zeit beträgt 30 Minuten. In einem Falle (Versuch 41) fandich nach dieser Zeit noch vollkommen feste leberartige Atelektasen des Ober- und Mittellappens, während am Unterlappen die allerersten Anfänge minimalst enLuftgehalts nachweisbar waren. In den übrigen Fällen kann man verschieden hochgradige entwickelte Rückbildung der Atelektasen in allen Abstufungen beobachten. Die längste Zeit, innerhalb deren sich fast regelmäßig noch kleine atelektatische Reste vorfanden, beträgt $1^1/_2$ Stunden. Nach dieser Zeit findet sich regelmäßig völlige Entfaltung der Lunge, gelegentlich noch eine geringe Volumen-

verringerung gegenüber der gesunden Seite oder auch wohl vollkommen gleichgroße und vollkommen gleiches Aussehen auf beiden Seiten.

Tabelle III. Rückbildung der Lungenatelektase bei 1 tägigem Bestand nach der Lösung des Bronchusverschlusses.

Versuchs-nummer	Zeit des atelektatischen Zustandes	Zeit nach Lösung des Bronchus-verschlusses	Zustand der Lunge
30	32 Stunden	nach 1 Minute beginnt Aufheilung des Lungenfeldes vor dem Röntgenschirm.	
31	34 „	2 Min.	fast komplette Rückbildung
32	24 „	$2\frac{1}{2}$ „	beginnende Rückbildung
33	24 „	5 „	inkomplette „
34	24 „	5 „	fast komplette „
35	23 „	7 „	noch feste Atelektase
36	32 „	10 „	fast komplette Rückbildung
37	24 „	15 „	inkomplette „
38	27 „	30 „	vollendete „
39	24 „	30 „	„ „
40	24 „	30 „	beginnende „
41	24 „	30 „	komplette Atelektase
42	27 „	30 „	vollendete Rückbildung
43	24 „	1 Stunde	inkomplette „
44	24 „	$1\frac{1}{4}$ „	vollendete „
45	24 „	$1\frac{1}{2}$ „	fast vollendete „
46	24 „	2 „	vollendete „

Das Ergebnis der Lösungsversuche bei 24stündiger Atelektase ist also dahin zusammenzufassen, daß auch nach diesem Zeitraum in der Regel, sobald das Atmungshindernis beseitigt ist, die Entfaltung der Lunge beginnt, daß gleichwohl Fälle vorkommen, wo der Lufteintritt anfangs vollkommen sistiert. Die längste von mir beobachtete Zeit war 30 Minuten[1]). Sobald der Lufteintritt einmal begonnen hat, schreitet in der Regel die weitere Entfaltung der Lunge schnell fort, jedoch bleiben umschriebene atelektatische Herde noch hartnäckig bestehen. Der Gang der Rückbildung ist ganz unregelmäßig, bald ist der Oberlappen, bald der Unterlappen früher entfaltet, allerdings sind die Randsäume der Lunge in der Regel am schnellsten lufthaltig und lokalisieren sich die Atelektasenreste häufig in die Gegend des Lungenhilus in Form keilförmiger Partien.

3. Die Rückbildung der Atelektase nach 3tägigem Bestand.

Bei den Lösungsversuchen der länger bestehenden Atelektasen konnte ich nur ganz ausnahmsweise bald nach der Entfernung des Stopfens beginnenden Lufteintritt in die Lunge vor dem Röntgenschirm verfolgen. Der früheste beobachtete Termin des Lufteintritts in die Lunge beträgt 10—15 Minuten nach der Entfernung des Stopfens, und der früheste Termin der vollkommenen Entfaltung der Lunge ohne jede

[1]) Daß noch längere Zeiten vorkommen können halte ich durchaus für möglich.

atelektatische Reste beträgt $1^1/_2$ Stunden. Dagegen konnte ich bei der Mehrzahl der Fälle unzweifelhaft ein längeres und vollkommenes Sistieren der Lungenentfaltung beobachten. Die Zeit der beginnenden Aufhellung wechselte.

Der längste, durch Sektion festgelegte Termin beträgt 2 Stunden. In diesem Falle war die Lunge nach dieser langen Zeit noch vollkommen atelektatisch, leberartig gefärbt und von leberartiger Konsistenz (und nur am Unterlappen war bereits ein umschriebener 2 mm breiter Saum lufthaltig).

Erst nach 4 Stunden fand ich die Lunge stets in allen Abschnitten lufthaltig, doch war das Volumen der atelektatisch gewesenen Lunge auch nach dieser Zeit noch etwa um $^1/_3$ gegenüber der gesunden Seite verkleinert.

Tabelle IV. Rückbildung der Lungenatelektase bei dreitägigem Bestand nach Lösung des Bronchusverschlusses.

Versuchs-nummer	Zeit nach Lösung des Bronchus-verschlusses	Zustand der Lunge
47	30 Minuten	Röntgenologisch Atelektase verschwunden
48	50 „	feste Atelektase
49	1 Stunde	Rückbildung
50	$1^1/_2$ „	„
51	2 Stunden	noch komplette Atelektase
52	4 „	Atelektase gelöst

Das Ergebnis dieser Lösungsserie (Tabelle IV) ist also dahin zu präzisieren, daß bei längerem Bestand der Atelektase, nämlich 3 Tage, regelmäßig eine längere Zeit verstreicht, bis die Luft den Weg in den ihm verschlossen gewesenen Bronchialbaum findet. Der Lufteintritt scheint frühestens nach 5—10 Minuten zu beginnen, doch kann sich die Zeit bis zu 2 Stunden ausdehnen. Hinsichtlich des weiteren Fortschrittes der Lungenentfaltung sind die Verhältnisse dann ähnlich wie bei der kürzeren Dauer derselben, nur schiebt sich der Termin völliger Entfaltung entsprechend weiter hinaus.

Erwähnen möchte ich noch, daß wir speziell bei diesen Lösungsversuchen länger bestehender Atelektase im Röntgenschirm einige Mal beobachten konnten, daß der Beginn der Aufhellung unmittelbar nach heftigen zuckenden Bewegungen der Tiere eintritt und daß die Rückbildung anscheinend oft so lange sistiert, wie die Tiere vollkommen ruhig liegen, ein Vorgang, der sich ja sehr leicht erklären läßt und andererseits wiederum eine gewisse Erklärung für die verschiedenen Zeiten gibt, welche man für den Beginn des Lufteintritts in die Lunge beobachtet.

Versucht man sich eine Vorstellung über die bei Luftentfaltung der Lunge sich abspielenden Vorgänge zu machen, so gibt uns die Beobachtung der Schirmdurchleuchtung und der nachfolgende Befund der Sektion wohl ziemlich genauen Aufschluß darüber. Nach einem anfänglichen



Ruhestadium von je nach dem zeitlichen Bestand der Atelektase verschieden langer Dauer scheint der Lufteintritt plötzlich und ziemlich ausgiebig zu erfolgen und schnell größere Abschnitte des gesamten Lungengewebes zu erfüllen. Dann bleiben jedoch umschriebene atelektatische Herde bestehen, die in der Regel am Hilus in Keilform angeordnet sind, gelegentlich aber auch an der Lungenperipherie in Form umschriebener Stellen zurückbleiben. Eine regelmäßige Anordnung läßt sich dabei nicht konstatieren, auch keine regelmäßige Bevorzugung der einzelnen Lungenlappen. Oft bleiben auch oberflächliche Lungenpartien zwischen den einzelnen Lungenlappen atelektatisch. Bläht man eine atelektatische Lunge künstlich durch Einblasen von Luft auf (Versuch Nr. 11), so vollzieht sich der Vorgang der Luftfüllung in der Weise, daß zunächst kleine hirsekorn- bis linsengroße hellrosa gefärbte lufthaltige Stellen überall auf der Lungenoberfläche aufschießen, konfluieren, und sich zu zusammenhängenden Partien ausdehnen. So entsteht im großen und ganzen das Bild wieder, wie wir es bei der Sektion unvollständiger Atelektasenlösung regelmäßig finden. Um diesen Vorgang wenigsens annähernd in vivo durch die direkte Besichtigung zu veranschaulichen, habe ich bei einem großen Hunde (Versuch Nr. 21), bei dem 24 Stunden vorher ein Hauptbronchus abgeklemmt worden war, unter Anwendung des Brauerschen Überdruckapparates die Thoraxotomie ausgeführt und den Rückbildungsvorgang direkt beobachtet. Allerdings ist der Vorgang der Lungenblähung mit Hilfe des Druckdifferenzverfahrens ein wesentlich anderer als bei den physiologischen Atembewegungen, aber doch scheint er mir zur Veranschaulichung des sich abspielenden Vorganges in gewisser Weise geeignet zu sein, um so mehr, als man bei diesem Versuche unter seinen Augen alle Stadien ablaufen sieht, welche man bei den einzelnen Sektionen vorfindet. Die Lunge lag als braunrot gefärbter leberartiger fester Körper in der Tiefe des Thorax vollkommen atelektatisch. Bei einem Überdruck von 4 cm Wasser behielt die Lunge zunächst während einer Beobachtungszeit von $^1/_4$ Stunde fast absolut unverändert ihr gleiches Aussehen. Daß dieser Druck zu gering war, um den physiologischen Druckschwankungen annähernd zu entsprechen, ging daraus hervor, daß die Lunge den Thoraxraum nicht ausfüllte, sondern erheblich von der Thoraxwand entfernt war.

Bei einer Erhöhung der Druckdifferenz von 7 cm Wasserhöhe stieg die Lungenoberfläche bei der Exspiration an die Thoraxwand heran, während sie bei der inspiratorischen Thoraxerweiterung noch von derselben entfernt blieb. Auch jetzt änderte sich etwa 5 Minuten lang an der Lunge nichts, dann begannen hier und da isolierte linsengroße lufthaltige Stellen überall aufzuschießen, die im Zeitraum von 2—3 Minuten schnell konfluierend fast die ganze Lungenoberfläche lufthaltig erscheinen ließen. Dann sistierte der schnelle Fortschritt der Lösung, überall



bestanden noch atelektatische Randstellen, ferner blieb auch die Fläche zwischen den Lungenlappen noch vollkommen atelektatisch. Ganz allmählich und unmerklich vollzog sich der weitere Lufteintritt und erst nach weiteren 15 Minuten waren keine atelektatischen Stellen mehr sichtbar. Auf die hierbei angegebenen Zeiten kann selbstverständlich kein Gewicht gelegt werden, aber die Art des Lösungsvorganges der Atelektase, die sich hierbei direkt beobachten, ließ veranschaulicht in sehr schöner Weise die aus dem Sektionsbefunde erschlossenen sich bei geschlossenem Thorax abspielenden physiologischen Vorgänge.

Als wichtigstes Endergebnis obiger Versuche möchte ich betrachten, daß regelmäßig die Entfaltung der Lunge bei einer künstlich durch eine Verstopfung des Bronchus hervorgerufenen länger bestehenden Atelektase nicht, wie bei der fötalen Atelektase, bei den ersten Atemzügen erfolgt. Die längere Zeit atelektatisch gewesene Lunge ist nicht imstande, sich sofort nach ihrer Befreiung wieder an der Respiration zu beteiligen. Der Organismus bleibt vielmehr noch einige Zeit allein auf die andere Lunge angewiesen. Es vergeht eine gewisse Latenzzeit, ehe die Luft von neuem in den verschlossen gewesenen Bronchialbaum einzudringen vermag. Diese Latenzzeit ist um so größer, je länger die Atelektase vorher bestanden hat. Nur bei ganz kurzem Bestehen der Atelektasen — von einigen Stunden — kann man des öfteren mit sofortiger Entfaltung der Lunge rechnen. Nur in den seltensten Fällen dürfte man jedoch in die günstige Lage kommen, so schnell zur Fremdkörperextraktion gerufen zu werden. Fast ausnahmslos wird man eine länger bestehende, also nicht mehr sofort lösbare Atelektase vor sich haben und damit die früher erwähnte Erstickungsgefahr bei Inspiration von Fremdkörpern in die gesunde Lunge während des Extraktionsversuches.

Ich glaube, daß uns die Kenntnis dieser aus dem Fortbestand der Atelektase entspringenden, bisher wenig beachteten Gefahr bei der bronchoskopischen Fremdkörperextraktion zu der Forderung drängt, zur leichtesten und sichersten Form der Bronchoskopie, nämlich zur Bronchoscopia inferior zu greifen, wenn klinisch das Vorhandensein einer Atelektase festgestellt ist.

Die im Experiment hervorgetretene, eigentlich ganz selbstverständliche Beobachtung, daß forcierte Atmung die Entfaltung der atelektatischen Lunge beschleunigt, gibt uns den Hinweis, nach Beseitigung der Hindernisse durch Atmungsübungen eine möglichst schnelle Rückbildung der Atelektase anzustreben, um entzündlichen Komplikationen vorzubeugen. Die Verwendung von Überdruck oder Insufflation in irgendeiner Form könnte hierfür förderlich sein.

Autorenverzeichnis.



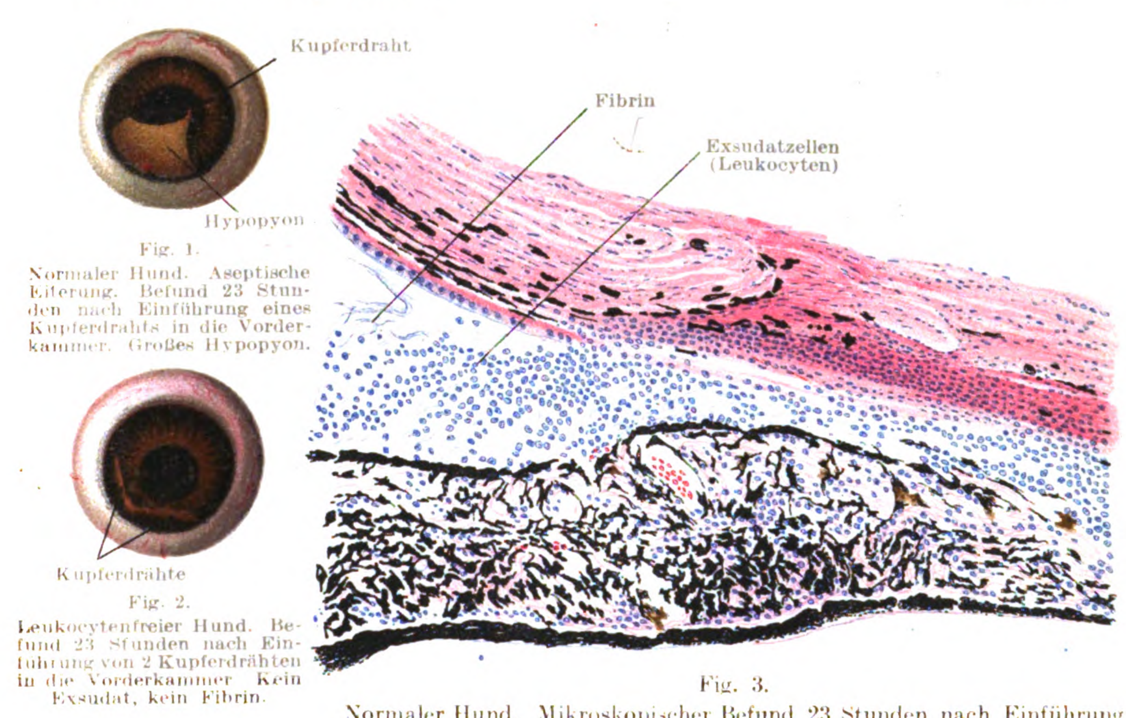


Fig. 1.
Normaler Hund. Aseptische Eiterung. Befund 23 Stunden nach Einführung eines Kupferdrahts in die Vorderkammer. Großes Hypopyon.

Fig. 2.
Leukocytenfreier Hund. Befund 23 Stunden nach Einführung von 2 Kupferdrähten in die Vorderkammer. Kein Exsudat, kein Fibrin.

Fig. 3.
Normaler Hund. Mikroskopischer Befund 23 Stunden nach Einführung eines Kupferdrahts in die Vorderkammer (Leitz, Obj. 3).

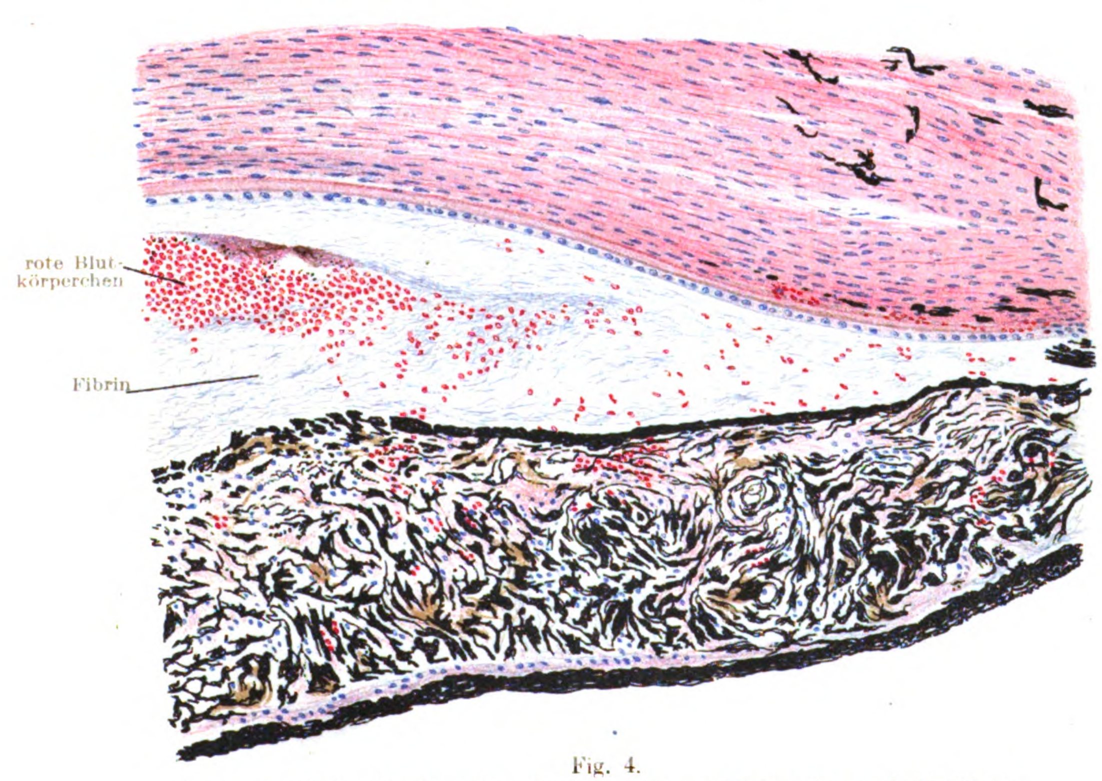


Fig. 4.
Leukocytenfreier Hund. Mikroskopischer Befund 23 Stunden nach Einführung eines Kupferdrahts in die Vorderkammer (Leitz, Obj. 3).

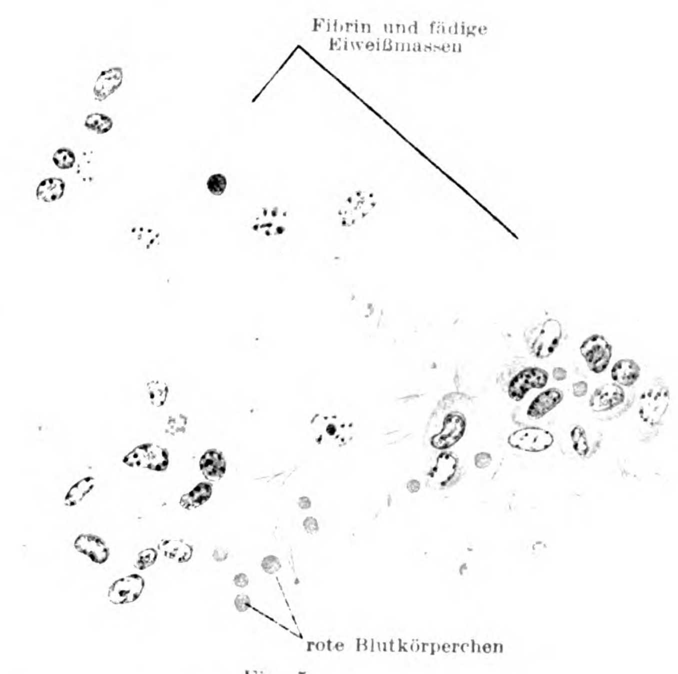


Fig. 5.
Leukocytenfreier Hund. 48 Stunden nach Kupferdrahteinführung. Zellen im Exsudat mit epitheloiden Kernen (Leitz, Obj. 6).



Fig. 6.
Normaler Hund. 20 Stunden nach Injektion einer Staphylococcenaufschwemmung in die Hornhaut.

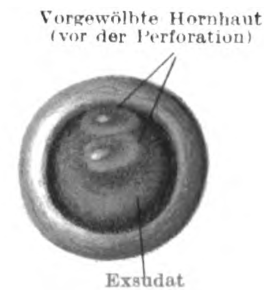


Fig. 7.
Normaler Hund. 20 Stunden nach Injektion einer Staphylococcenaufschwemmung in die Hornhaut.

Hornhauttrübung

Injektionsstelle

Fig. 8.
Leukocytenfreier Hund. 20 Stunden nach Injektion einer Staphylococcen-Aufschwemmung in die Hornhaut. Kein Exsudat.

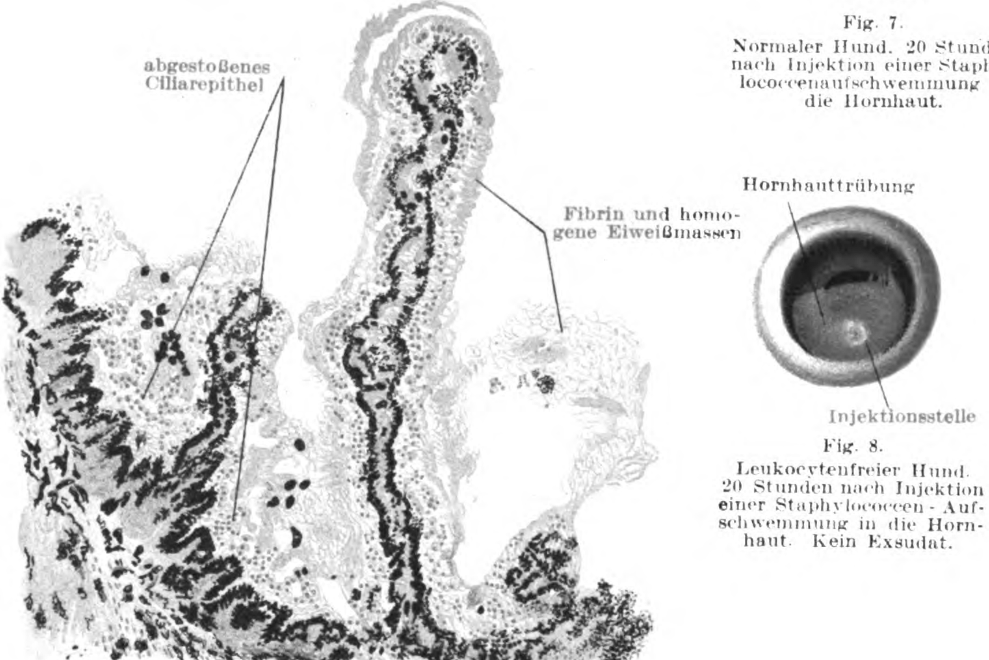


Fig. 9.
Leukocytenfreier Hund. Ciliarfortsätze 20 Stunden nach intracornealer Injektion von Staphylococcen (Leitz, Obj. 3).

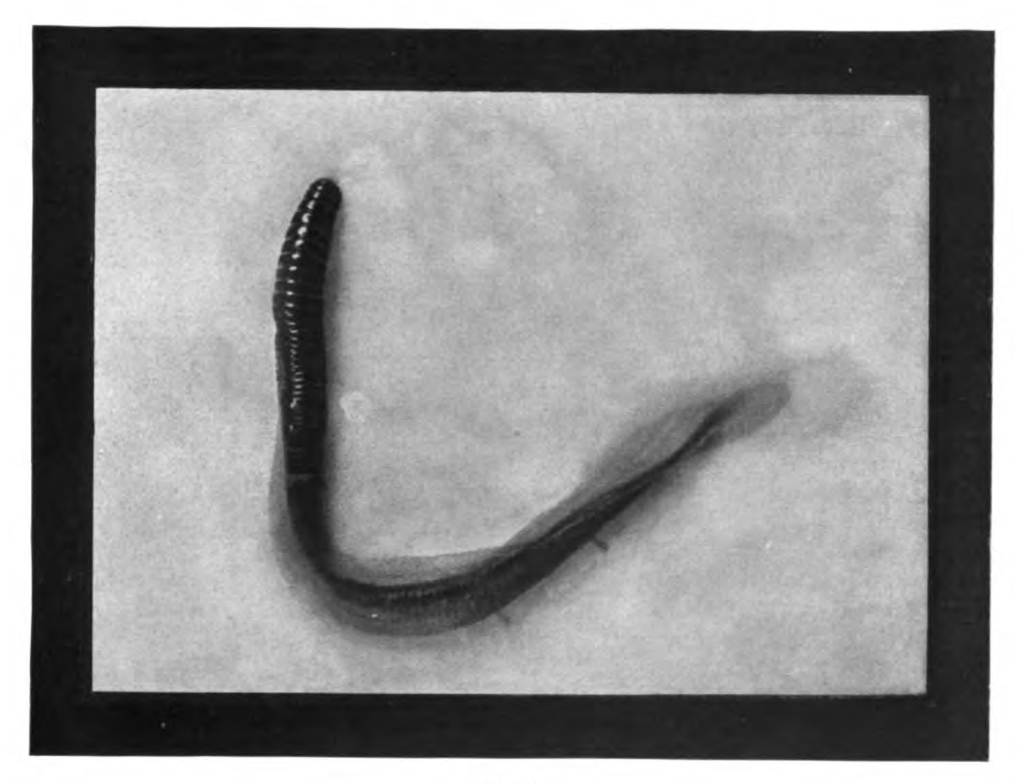


Fig. 1.

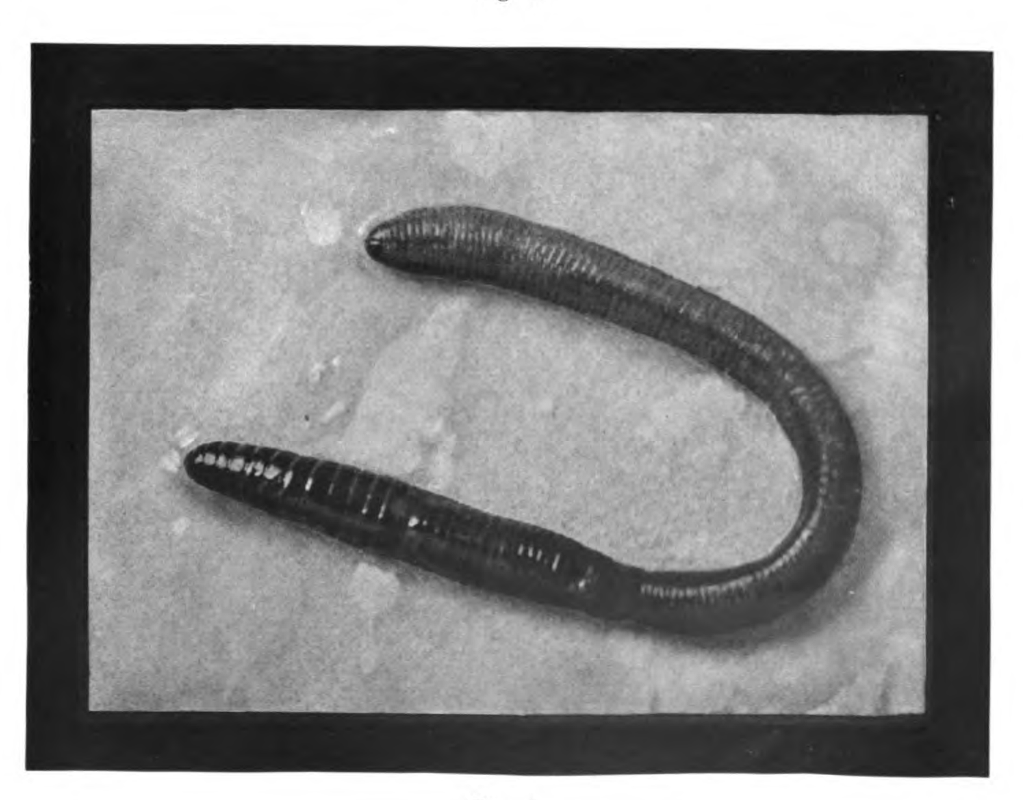


Fig. 2.

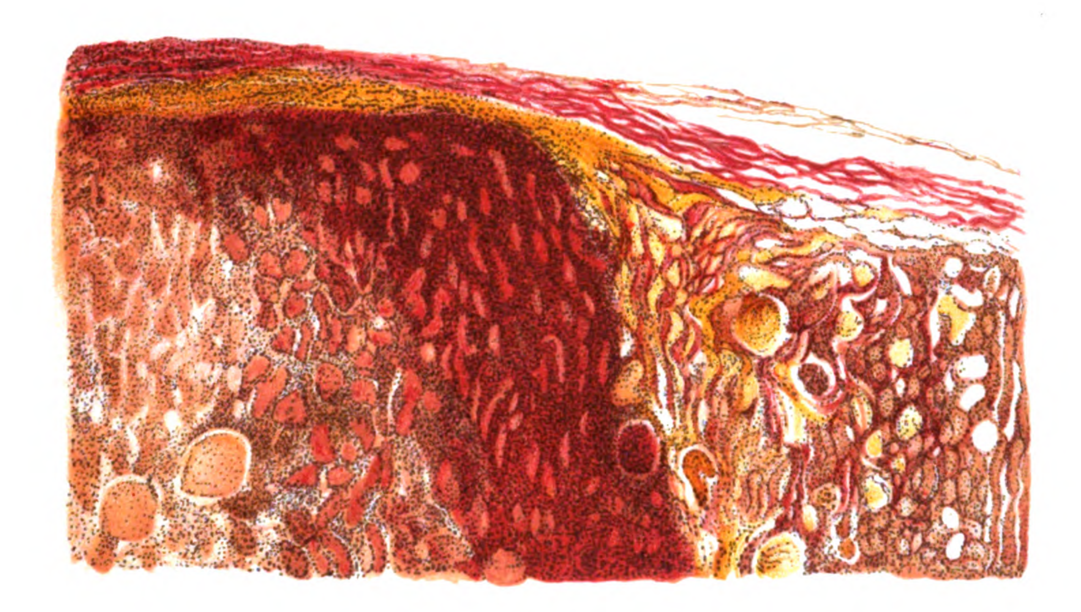


Fig. 1.

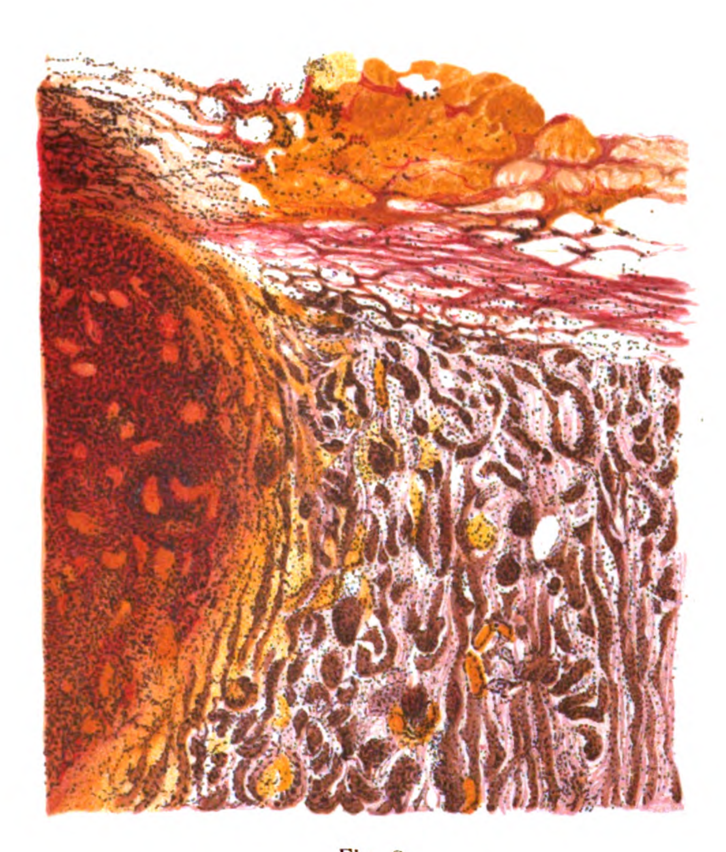


Fig. 2.

Ricker u. Foelsche, Mesothoriumwirkung. Verlag von Julius Springer in Berlin.



A
G
V
A

Fig. 1.

A
G
V

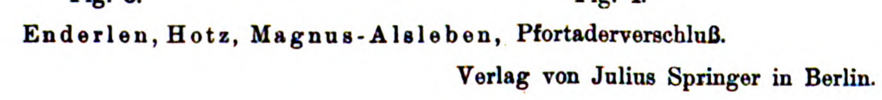
Fig. 2.

V
G
A

Fig. 3.

G
V
A

Fig. 4.


Enderlen, Hotz, Magnus-Alsleben, Pfortaderverschluß.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

